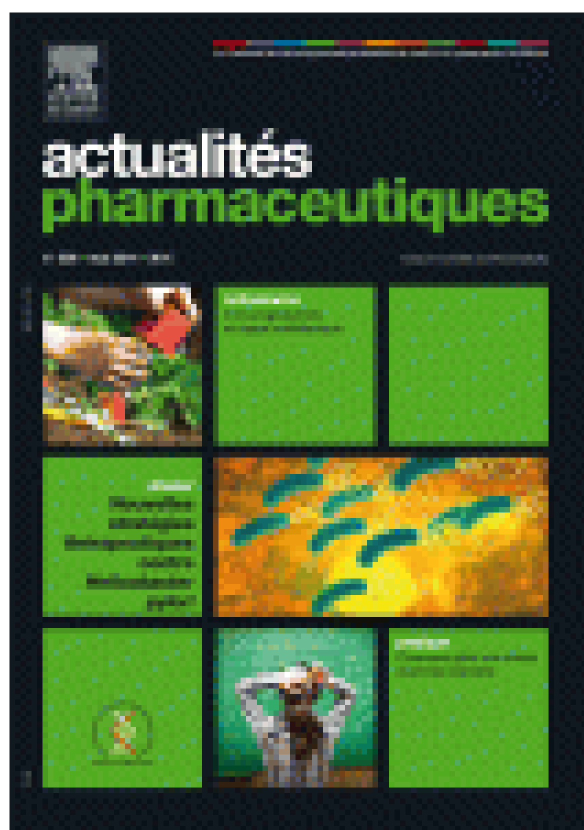


ACTUALITES PHARMACUETIQUES



Volume 55, Issue 561,
Pages 1-64
(Décembre 2016)

LEMONDEDESPHARMACIENS

LEMONDEDESPHARMACIENS

#LemondedesPharm

actualités pharmaceutiques



© 2016 Elsevier Masson SAS, société par actions simplifiée à associé unique, au capital de 47 275 384 euros • Siège social : 65, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux • RCS Nanterre B 542 037 031 • Standard : 01 71 16 55 00 • Tél. : composer le 01 71 16 suivi des quatre chiffres de votre correspondant.

Président et directeur de la publication
Daniel Rodriguez

Directrice des revues professionnelles
Yasmina Ouharzoune
> y.ouharzoune@elsevier.com

Rédactrice en chef
Elisa Derrien [54 51]
> e.derrien@elsevier.com

Première secrétaire de rédaction
Marie Rainjard [50 42]
> m.rainjard@elsevier.com

Secrétaire de rédaction
Servane Olry [50 48]
> s.olry@elsevier.com

Assistante de la rédaction
Virginie Riou [54 53]
> v.riou@elsevier.com
E-mail : actupharm@elsevier.com

Responsable de production éditoriale
Sophie Levert [54 58]
> s.levert@elsevier.com

Publicité
Nicolas Zarjevski [51 38]
> n.zarjevski@elsevier.com

Partenariats
Claire Ebersold [51 14]
> c.ebersold@elsevier.com
Benoît Sibaud [51 37]
> b.sibaud@elsevier.com
Alexandra Bernard [51 11]
> a.bernard@elsevier.com

Coordination trafic publicité
Brigitte Delort [53 01]
> b.delort@elsevier.com

Petites annonces
Nathalie Gérard [51 32]
> n.gerard@elsevier.com

Responsable marketing
Sonia Tadjdet [53 60]
> s.tadjdet@elsevier.com

Abonnements
Tél. : 01 71 16 55 99
> www.em-consulte.com/infos
Pour tout changement d'adresse, prière de joindre l'étiquette d'expédition.

Actualités pharmaceutiques
(10 n[os]/an + 4 carnets de formation)
- Abonnements individuels
Particuliers : 238 €
- Étudiants (sur justificatif) : 110 €
- Abonnements institutionnels
France : 300 € / UE + Suisse : 381 €
Reste du monde : 381 €
- Prix de vente au numéro : 33 €

Imprimé par : Jouve 53101 Mayenne.

Commission paritaire : n° 1017 T 81121

ISSN : 0515-3700

Dépôt légal : à parution

Indexation
Revue indexée sur Science Direct, Scopus

Les différentes familles d'antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques ont été, avec l'imipramine et l'amitriptyline, les premières molécules créées contre la dépression. Plus récemment, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine se sont beaucoup développés. Leur efficacité est proche de celle des tricycliques, et leur tolérance bien meilleure. Les indications de ces médicaments se sont étendues à des entités autres que la dépression. L'enjeu devient de les différencier et de tenter de dégager des profils plus ou moins spécifiques.

Mots clés - antidépresseur tricyclique ; dépression ; inhibiteur de la monoamine oxydase ; inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; syndrome sérotoninergique

The different families of antidepressants. Tricyclic antidepressants were, along with imipramine and amitriptyline, the first molecules created to treat depression. More recently, serotonin reuptake inhibitors have developed significantly. Their efficacy is similar to that of tricyclics, with greater tolerance. The indications of these drugs have extended to conditions other than depression. The challenge is now to differentiate between them and attempt to identify more or less specific profiles.

Keywords - depression; monoamine oxidase inhibitor; serotonin reuptake inhibitor; serotonin syndrome; tricyclic antidepressant

Nathalie NIEDERHOFFER[a]
Maître de conférence

Nelly ETIENNE-SELLOUM[a]
Maître de conférence, praticien hospitalier

Sébastien FAURE[b,*]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie
74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch cedex, France

[b]UFR santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Les antidépresseurs, également appelés thymo-analeptiques, sont capables, moyennant un délai de quelques semaines, d'améliorer l'humeur dépressive et de soulager la souffrance morale, particulièrement invalidante pour le patient, son entourage et la société, et hautement à risque (suicide, déliquescence du réseau social et familial).

La dépression, une physiopathologie caractéristique

Les premiers traitements antidépresseurs spécifiques, iproniazide (Marsilid®) et imipramine (Tofranil®), apparus à la fin des années 1950, sont à l'origine de la théorie physiopathologique monoaminergique de la dépression et de la plupart des traitements actuels [1].

Altérations des transmissions neuronales

Des altérations des transmissions neuronales au niveau des voies centrales noradrénergiques et sérotoninergiques seraient responsables de l'apparition des épisodes dépressifs [2]. Cette théorie physiopathologique, proposée dès 1965, trouve son origine dans des observations cliniques d'effets indésirables inattendus :

- un effet euphorisant et une hyperactivité chez des patients traités avec l'iproniazide, antituberculeux, inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) responsable de la dégradation des bioamines telles que la noradrénaline ou la sérotonine ;
- l'apparition d'un syndrome dépressif chez des patients traités par la réserpine, antihypertenseur majeur des années 1970 inhibant le transporteur vésiculaire des monoamines (VMAT, pour *Vesicular Monoamine Transporter*), nécessaire au stockage de ces dernières dans les vésicules de sécrétion.

C'est ainsi que le mécanisme d'action général de la grande majorité des médicaments antidépresseurs actuellement utilisés est largement centré sur leur impact sur la biodisponibilité de la noradrénaline et de la sérotonine, par réduction de la recapture neuronale présynaptique des médiateurs ou diminution de leur dégradation.

Défauts de neurotransmissions

Des travaux récents [3,4] ont impliqué des défauts de neurotransmissions dopaminergiques, cholinergiques, GABA-ergiques et glutamatergiques (récepteurs de l'acide N-méthyl-D-aspartique [NMDA]) dans les processus conduisant à la dépression. De la même manière, le délai d'action des antidépresseurs (deux à trois semaines) suggère que la pathologie ne peut être imputée directement et uniquement à un déficit en médiateurs. Le bénéfice thérapeutique ferait intervenir d'autres effets, notamment neurotrophiques et/ou neuroprotecteurs, et potentiellement d'autres acteurs (cytokines, *Corticotropin Releasing Factor* [CRF], neuropeptides…).

* *Auteur correspondant.*
Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.09.018

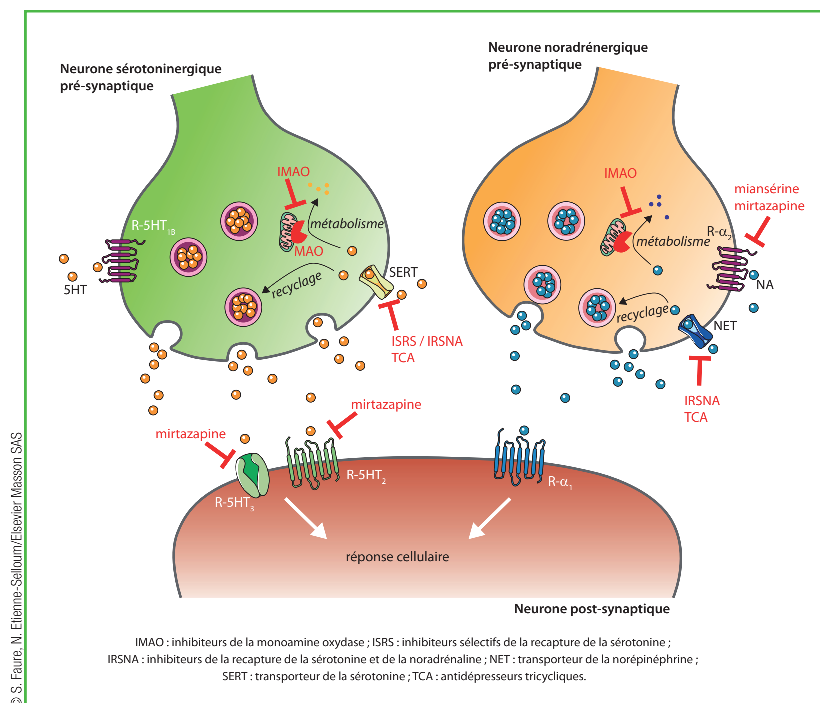


Figure 1. Cibles pharmacologiques des antidépresseurs [5].

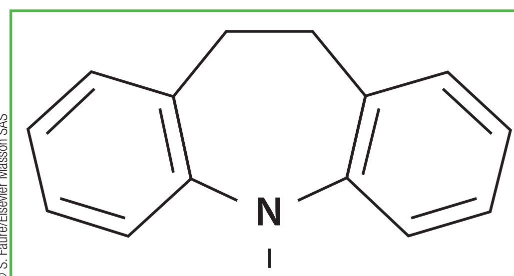


Figure 2. Structure moléculaire de base des antidépresseurs tricycliques.

Différentes classes, mais des mécanismes d'action proches

Le mécanisme d'action des antidépresseurs est largement centré sur l'impact synaptique de ces médicaments. En particulier, les antidépresseurs tricycliques (TCA) inhibent les transporteurs membranaires de la recapture présynaptique de la noradrénaline (transporteur NET) et/ou de la sérotonine (transporteur SERT). Le blocage de la recapture neuronale des médiateurs permet leur accumulation dans la fente synaptique et amplifie ainsi leurs effets, notamment au niveau post-synaptique (*figure 1*) [5]. Les TCA présentent une structure moléculaire caractéristique (*figure 2*).

Antidépresseurs tricycliques

✦ **Le premier TCA,** l'imipramine, a été commercialisé en France en 1958. Depuis, de nombreux analogues ont été développés (*tableau 1*), avec une sélectivité plus ou moins marquée pour les transporteurs NET et SERT :

- non sélectifs NET/SERT (imipramine, amitriptyline, clomipramine, trimipramine, dosulépine, doxépine, amoxapine) ;
- sélectif NET (maprotiline).

Les TCA présentent d'autres effets pharmacologiques pouvant expliquer certains de leurs effets indésirables :

- anticholinergique périphérique et central M1 (effets atropiniques) ;
- antihistaminique H_1 (effet sédatif) ;
- bloqueur adrénergique alpha (effet central sédatif) ;
- bloqueur $5HT_2$ post-synaptique (effet anxiolytique).

✦ **Les apparentés aux TCA** sont d'apparition relativement récente et possèdent des particularités propres à chaque spécialité. De structure bi-, tri- ou tétracyclique, ils ne présentent pas la toxicité des imipraminiques – ils sont souvent dépourvus d'effets anticholinergiques ou cardiaques – et démontrent généralement une efficacité comparable à celle des TCA de référence (imipramine) lors des essais comparatifs. Sont ainsi distinguées la miansérine (Athymil®) de structure tétracyclique, agissant par blocage des récepteurs alpha-2 présynaptiques, la mirtazapine (Norset®) et la tianeptine (Stablon®).

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

De seconde génération, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont des substances qui, comme leur nom l'indique, inhibent la recapture de la sérotonine (5-HT) consécutive au blocage sélectif et de haute affinité du transporteur SERT [4]. De ce fait, le taux de 5-HT augmente dans la fente synaptique, ce qui amplifie l'action de la sérotonine sur tous les récepteurs. Par rapport aux TCA, ils ont une spécificité d'action sur le système sérotoninergique, ce qui, *a priori*, aurait des avantages :

- leur seul effet central serait l'action sur la dépression ;
- leur bonne tolérance cardiaque (par comparaison aux imipraminiques) permettrait de les utiliser préférentiellement chez la personne âgée.

Le bupropion, d'abord utilisé comme antidépresseur

Le bupropion (Zyban®), utilisé comme aide au sevrage tabagique sous une présentation à libération prolongée, l'était initialement comme antidépresseur aux États-Unis [6]. Il inhibe la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. Ses effets indésirables les plus fréquents sont l'insomnie, l'anxiété et la bouche sèche. Il est contre-indiqué chez les épileptiques car il peut faciliter l'apparition de crises.

Tableau 1. **Principaux médicaments antidépresseurs.**

Classes	Dénomination	Présentation	Posologie quotidienne recommandée	Demi-vie
TCA à action intermédiaire	Imipramine (Tofranil®)	Cp 10-25 mg	75-150 mg en une à trois prises avant 16 heures	9-20 heures
	Clomipramine (Anafranil® + G)	Cp et gél. 10-25 mg, cp séc. 75 mg	75-150 mg (max 250 mg) en une à trois prises	21 heures
		Sol inj. 12,5 mg/mL (IM ou IV)	50-75 mg (IV), 100-150 mg (IM)	
	Dosulépine (Prothiaden®)	Cp 75 mg, gél. 25 mg	75-100 mg en une à trois prises	30 heures
TCA à action sédative	Amitriptyline (Laroxyl®, Elavil® + G)	Cp 25-50 mg, sol. buv. (gouttes) 4 %	A : 75-150 mg E > 6 ans : 1 mg/kg en une à trois prises	22-40 heures
		Sol. inj. 25 mg/mL (IM ou IV lente)	A : 25-50 mg (max 100 mg)	
	Trimipramine (Surmontil®)	Cp 25 mg, cp séc. 100 mg, sol. buv. 4 %	75-150 mg en une à trois prises	24 heures
	Maprotiline (Ludiomil®)	Cp 25-75 mg	75-150 mg en une à trois prises	45 heures
	Doxépine (Quitaxon®)	Cp séc. 10-50 mg	10-300 mg en une à trois prises	10 heures
		Sol. inj. 12,5 mg/mL (IM ou IV)	12,5-50 mg (IV), 100-150 mg (deux injections IM)	
	Amoxapine (Defanyl®)	Cp 50-100 mg	100-400 mg en une à trois prises	8 heures
ISRS à action psychotonique	Fluoxétine (Prozac® + G)	Cp séc. 20 mg, gél. 20 mg Sol. buv. 4 mg/mL	A : 20 mg (max 60 mg) E > 8 ans : 10 mg (max 20 mg) en une prise (matin)	4-6 jours
ISRS à action intermédiaire	Fluvoxamine (Floxyfral® + G)	Cp séc. 50-100 mg	A : 100 mg en une prise (soir) (max 300 mg en deux à trois prises)	17-22 heures
	Paroxétine (Deroxat®, Divarius® + G)	Cp séc. 20 mg, susp. buv. 2 mg/mL	20 mg en une prise	24 heures
	Sertraline (Zoloft® + G)	Cp séc. 50 mg, gél. 25-50 mg	50 mg en une prise (repas) (max 200 mg)	22-36 heures
	Citalopram (Séropram® + G)	Cp séc. 20 mg	20-40 mg en une prise	33 heures
		Sol. buv. 40 mg/mL	16-24 mg en une prise (posologie réduite car biodisponibilité supérieure sous forme buvable)	
		Sol. inj. 20 mg/0,5 mL (IV lente)	20-40 mg	
	Escitalopram (Séroplex® + G)	Cp 5 mg, cp séc. 10-15-20 mg, sol. buv. (gouttes) 20 mg/mL	10 mg en une prise (max 20 mg)	30 heures
IRSNA à action intermédiaire	Venlafaxine (Effexor® + G)	Gél. LP 37,5-75 mg	75 mg en une prise (max 375 mg)	5 heures
	Milnacipran (Ixel® + G)	Gél. 25-50 mg	100 mg en deux prises	8 heures
	Duloxétine (Cymbalta®)	Gél. gastro-rés. 30-60 mg	60 mg en une prise	12 heures

A : adulte ; E : enfant ; G : génériques ; IM : intramusculaire ; IRSNA : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; IV : intraveineux ; LP : libération prolongée ; TCA : tricycliques

Les principaux ISRS sont la fluoxétine, qui représente un tiers des ventes d'antidépresseurs en France, la fluvoxamine, la paroxétine, le citalopram, l'escitalopram et la sertraline [1].

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

De troisième génération, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) sont appelés également "*dual-action*" antidépresseurs car ils agissent à la fois sur les voies noradrénergiques (blocage du transporteur NET) et sérotoninergiques (blocage de SERT). Ces antidépresseurs, comme la mirtazapine (Norset®), la venlafaxine (Effexor®) ou le milnacipran (Ixel®), se sont beaucoup développés en raison d'une efficacité semblable à celle des TCA, mais avec un bien meilleur profil de tolérance : effets anticholinergiques faibles, voire nuls, et absence de toxicité cardiaque. Prescrits en première intention dans le traitement des épisodes dépressifs, leurs indications se sont par ailleurs étendues à des entités autres que la dépression.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

Les IMAO bloquent les enzymes responsables de la dégradation des bioamines cérébrales, ce qui conduit

à une plus grande biodisponibilité dans la synapse (*figure 1*). Les deux isoformes A et B de la monoamine oxydase (MAO) diffèrent l'une de l'autre par leur affinité de substrat, la MAO-A dégradant préférentiellement la noradrénaline et la sérotonine, et la MAO-B dégradant la dopamine.

Ainsi, trois types d'IMAO sont distingués selon leur sélectivité pour les isoformes A et B :

- **les IMAO non sélectifs comme l'iproniazide (Marsilid®),** l'antidépresseur le plus ancien, commercialisé en 1956, de structure chimique proche de celle de l'isoniazide, qui était initialement destiné au traitement de la tuberculose avant de se révéler être un puissant antidépresseur, et qui possède une action irréversible, c'est-à-dire que l'activité enzymatique est bloquée jusqu'à une nouvelle synthèse, ce qui explique sa longue durée d'action ;
- **les IMAO-A, représentés par le moclobémide (Moclamine®),** qui inhibent de manière réversible et spécifique la MAO de type A, également indiqués dans le traitement de la dépression, et qui sont mieux tolérés que les IMAO non sélectifs ;
- **les IMAO-B, réversibles et spécifiques de la MAO de type B,** à localisation essentiellement cérébrale, les deux molécules disponibles (sélégiline, Déprényl® et rasagiline, Azilect®) étant indiquées dans la maladie de Parkinson.

L'efficacité des IMAO est comparable à celle des TCA de référence, mais ils ne sont plus proposés en première intention en raison de leur maniement délicat (nombreux effets secondaires et interactions médicamenteuses). Ces produits sont ainsi réservés aux états dépressifs résistants et représentent moins de 1 % des prescriptions.

Agomélatine

L'agomélatine (Valdoxan®), analogue de la mélatonine, est l'antidépresseur le plus récent puisqu'il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2009. Son mécanisme d'action le distingue des autres antidépresseurs :

- agoniste des récepteurs de la mélatonine MT_1 et MT_2, l'agomélatine permettrait une resynchronisation du cycle veille/sommeil, très souvent perturbé lors des épisodes dépressifs ;
- l'action antagoniste vis-à-vis du récepteur inhibiteur $5HT_{2c}$ conduirait à une augmentation des taux de noradrénaline et de dopamine au niveau du cortex préfrontal ;
- enfin, la mélatonine étant normalement synthétisée à partir de sérotonine, l'apport d'un analogue exogène diminuerait les besoins de synthèse endogène et augmenterait ainsi indirectement la biodisponibilité en sérotonine.

D'efficacité similaire aux antidépresseurs de référence, l'agomélatine est proposée uniquement en deuxième intention, en raison du manque de recul et d'un risque d'atteinte hépatique.

Intérêt du millepertuis dans certaines manifestations dépressives

✦ **Le millepertuis (Mildac®), un phytomédicament disponible sans prescription médicale,** possède une indication démontrée cliniquement dans les manifestations dépressives légères et transitoires. En revanche, son efficacité dans les épisodes dépressifs majeurs n'est pas avérée.

✦ **L'action du millepertuis sur la dépression** résulterait d'effets combinés complémentaires retrouvés avec les différentes classes d'antidépresseurs. Ainsi, il a été montré que l'extrait de la plante aurait des propriétés inhibitrices sur la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine, sur la monoamine oxydase, mais également une action sur la sécrétion de la mélatonine [7].

✦ **Si le millepertuis est plutôt bien toléré,** les limites liées à son usage résident surtout en son potentiel d'interactions médicamenteuses majeur. En effet, il s'agit d'un puissant inhibiteur enzymatique du cytochrome 3A4, responsable du métabolisme de nombreux médicaments, en particulier des antivitamines K (AVK).

La pharmacocinétique des antidépresseurs

La pharmacocinétique des antidépresseurs est propre à chaque classe.

Antidépresseurs imipraminiques

La biodisponibilité des antidépresseurs imipraminiques est variable d'un sujet à un autre (de 25 à 65 % environ, jusqu'à 95 % chez certains patients traités à la maprotiline), de même que la demi-vie plasmatique, comprise entre 8 et 45 heures (*tableau 1*). Par ailleurs, la liaison aux protéines est importante (> 85 %) [3].

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la plupart des composés permettent une seule administration quotidienne, de préférence avant 16 heures pour les médicaments à action intermédiaire (risque d'insomnie) ou au coucher pour les molécules à composante sédative.

Le métabolisme des antidépresseurs imipraminiques est essentiellement hépatique : l'effet de premier passage est important, réduisant la biodisponibilité après administration par voie orale d'environ 50 % par rapport à l'administration parentérale. La plupart des métabolites générés sont actifs, avec une demi-vie supérieure ou égale à celle de la molécule-mère. L'inactivation est obtenue par oxydation, puis glucuroconjugaison,

aboutissant à des composés hydrosolubles éliminés dans les urines (deux tiers) ou les fèces (un tiers) ; le pourcentage de produit éliminé sous forme active est faible (≤ 5 %).

Antidépresseurs ISRS

Les antidépresseurs ISRS sont bien absorbés après administration orale[1]. Toutefois, certains subissent un effet de premier passage hépatique important, réduisant la biodisponibilité orale. Cette dernière est en moyenne d'environ 50 % (80 % pour le citalopram et son énantiomère, l'escitalopram) ; elle est généralement non modifiée par la prise alimentaire, sauf pour la sertraline, ce qui conduit (sa biodisponibilité étant augmentée en présence d'aliments) à recommander de l'administrer pendant les repas. La liaison aux protéines plasmatiques est élevée (≥ 80 % pour la plupart des molécules).

Les demi-vies sont généralement prolongées, mais extrêmement variables selon les produits (*tableau 1*) : celle de la fluoxétine est de quatre à six jours, celle de son métabolite de quatre à 16 jours (ce qui explique la persistance des produits dans l'organisme pendant cinq à six semaines après l'arrêt du traitement), alors que celle des autres ISRS est d'environ 20-30 heures.

Le métabolisme hépatique est très important et peut être réalisé par une ou plusieurs isoformes de cytochromes P_{450} (CYP). Ainsi, la fluoxétine et la fluvoxamine sont largement métabolisées par le CYP2D6, alors que le métabolisme de l'escitalopram implique majoritairement CYP2C19. À l'opposé, le métabolisme de la sertraline fait intervenir de multiples voies, y compris le CYP3A4, le CYP2C19 et le CYP2B6 ; de la même façon, la biotransformation du citalopram est réalisée par le biais des CYP2C19 (environ 40 %), CYP3A4 (environ 30 %) et CYP2D6 (environ 30 %). Les métabolites de la fluoxétine (déméthylfluoxétine = norfluoxétine), du citalopram (notamment le didéméthylcitalopram) et de l'escitalopram (déméthylescitalopram et didéméthylescitalopram) sont pharmacologiquement actifs. En revanche, la métabolisation de la fluvoxamine, de la paroxétine et de la sertraline donne lieu à de nombreux métabolites, dont les principaux sont pharmacologiquement peu actifs.

L'élimination se produit majoritairement (environ 60 %) par voie rénale, à l'exception de la sertraline dont les métabolites sont excrétés dans les fèces et dans l'urine en quantités équivalentes, et du citalopram, dont l'élimination rénale est très minoritaire (15 %).

Antidépresseurs IRSNA

Les antidépresseurs IRSNA sont tous bien absorbés après administration orale. Leur biodisponibilité est très variable (40-45 % pour la venlafaxine, 32-80 % pour la duloxétine, 85 % pour le milnacipran), de même que la liaison aux protéines plasmatiques (de 13 % pour le milnacipran à plus de 95 % pour la duloxétine). Les demi-vies plasmatiques moyennes sont proches et relativement courtes (entre 5 et 12 heures ; *tableau 1*).

Le métabolisme hépatique fait intervenir principalement les isoformes 2D6, 3A4 et 1A2 du CYP (*encadré 1*). La venlafaxine est métabolisée par le CYP2D6 en son principal métabolite actif, la O-déméthylvenlafaxine dont la demi-vie est deux fois celle de la molécule-mère, et par le CYP3A4 en un métabolite mineur moins actif, la N-déméthylvenlafaxine. Les produits de la métabolisation du milnacipran et de la duloxétine sont pharmacologiquement inactifs.

L'élimination se fait par voie urinaire et moins de 10 % des molécules-mères sont retrouvées sous forme inchangée dans les urines.

Antidépresseurs IMAO

Après administration orale, l'absorption des antidépresseurs IMAO est rapide et complète. La biodisponibilité est élevée (> 80 % après la prise répétée de moclobémide) et les demi-vies sont courtes (2-4 heures pour le moclobémide et 5-7 heures pour l'iproniazide). Les IMAO sont pratiquement entièrement métabolisés (moins de 1 % de la dose administrée est éliminé sous forme inchangée). Les métabolites formés, majoritairement inactifs, sont excrétés essentiellement par voie rénale.

Agomélatine

L'agomélatine est rapidement et correctement (≥ 80 %) absorbée après administration orale. La biodisponibilité absolue est faible (< 5 % à la dose thérapeutique orale), la liaison aux protéines plasmatiques atteint 95 % et la demi-vie est comprise entre une et deux heures. L'agomélatine est métabolisée majoritairement par le

Encadré 1. Des antidépresseurs inhibiteurs des cytochromes P_{450}

✦ **Plusieurs antidépresseurs** inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) sont inhibiteurs des cytochromes P_{450} (CYP) :

- la fluvoxamine est un inhibiteur puissant du CYP1A2 et un inhibiteur modéré du CYP2C et du CYP3A4 ;
- la sertraline et la venlafaxine inhibent le CYP2D6 de manière faible à modérée ;
- l'escitalopram est inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6 ; il peut également entraîner une faible inhibition du CYP2C19.

✦ **Ces propriétés** doivent être prises en compte en cas d'association avec des médicaments métabolisés par ces isoenzymes, en particulier ceux dont la marge thérapeutique est étroite.

Note

[1] La paroxétine est très largement distribuée dans les tissus, puisque seulement 1 % de la dose absorbée reste dans le compartiment plasmatique.

Tableau 2. Indications additionnelles des antidépresseurs.

Antidépresseurs	Trouble anxieux généralisé	Trouble panique	Trouble obsessionnel compulsif	Phobie sociale	État de stress post-traumatique	Boulimie
Clomipramine (Anafranil®)		X	X			
Fluvoxamine (Floxyfral®)			X			
Fluoxétine (Prozac®)			X			X
Paroxétine (Deroxat®)	X	X	X	X	X	
Sertraline (Zoloft®)		X	X	X	X	
Citalopram (Séropram®)		X				
Escitalopram (Séroplex®)	X	X	X	X		
Venlafaxine (Effexor®)	X	X		X		
Duloxétine (Cymbalta®)	X					

CYP1A2 et, pour une faible part, par les isoenzymes CYP2C9 et CYP2C19. Les principaux métabolites sont inactifs et éliminés rapidement par voie urinaire. Enfin, l'excrétion urinaire sous forme inchangée est négligeable.

Les indications des antidépresseurs

Si l'indication première des antidépresseurs reste la prise en charge de la dépression, des extensions d'indications concernent d'autres entités psychiatriques comme les troubles du comportement, mais également d'autres contextes pathologiques tels que la prise en charge thérapeutique de certaines douleurs neurogènes.

États dépressifs caractérisés ou majeurs

Les états dépressifs caractérisés ou majeurs constituent l'indication principale et commune à tous les médicaments antidépresseurs, mis à part ceux à base de millepertuis. Les ISRS et IRSNA représentent les traitements de première intention chez l'adulte. Les TCA sont plutôt recommandés dans les épisodes dépressifs d'intensité moyenne à sévère, ou en cas d'intolérance ou d'échec du traitement par ISRS/IRSNA évalué après quatre à six semaines d'administration. Ces différents produits, notamment la clomipramine et la venlafaxine, sont aussi proposés en prévention des rechutes chez des patients en récidive, les posologies employées dans ce cas étant inférieures à celles recommandées lors de la prise en charge curative. Les antidépresseurs apparentés aux TCA, mirtazapine et miansérine, ont montré une bonne efficacité chez les patients plus âgés et sont intéressants lorsque la dépression est associée à des difficultés d'endormissement ou à des troubles du sommeil, en raison de leur fort potentiel sédatif. Enfin, les IMAO sont réservés aux états dépressifs sévères et résistants aux autres thérapies.

Épisodes dépressifs chez l'enfant et l'adolescent

Seules l'amitriptyline et la fluoxétine possèdent une AMM dans le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères de l'enfant et de l'adolescent. Le traitement antidépresseur médicamenteux ne doit être instauré qu'en cas de non-réponse à l'issue de quatre à six séances de prise en charge psychothérapeutique, et toujours en association avec celle-ci. Enfin, son intérêt doit être réévalué périodiquement.

Troubles anxieux et névrotiques

Les troubles anxieux et névrotiques font partie des indications de certains antidépresseurs. Ainsi, outre leur utilisation dans le traitement des états dépressifs, les ISRS sont utilisés dans le traitement de divers troubles névrotiques (*tableau 2*), tout comme la clomipramine et deux IRSNA, la venlafaxine et la duloxétine. Par ailleurs, la paroxétine et la sertraline, dont l'efficacité n'est pas démontrée dans le trouble dépressif de l'enfant, sont indiquées chez les enfants (âgés de plus de 6 ans) et les adolescents présentant un trouble obsessionnel compulsif (TOC). Même si les essais cliniques réalisés dans ces nouvelles indications ne démontrent pas forcément de supériorité vis-à-vis des benzodiazépines utilisées traditionnellement, le profil de tolérance est généralement plus favorable. Le risque de pharmacodépendance et d'usage détourné est également beaucoup plus modeste.

Indications secondaires

Certaines indications secondaires concernent essentiellement les antidépresseurs imipraminiques.

✦ **Dans l'énurésie nocturne de l'enfant (de plus de 6 ans),** le traitement par imipramine, clomipramine ou amitriptyline est réservé aux cas où toute pathologie organique a été exclue. Les posologies préconisées (généralement de 0,5 à 1 mg/kg/jour) sont faibles par

rapport à celles utilisées dans la dépression ; l'augmentation des doses, si elle est nécessaire, doit se réaliser de façon progressive. L'action sédative éventuelle est mise à profit en administrant le médicament le soir au coucher et l'effet anticholinergique périphérique constitue un avantage dans cette indication.

✦ **En cas de migraine (traitement de fond) ou d'algies rebelles,** l'imipramine, la clomipramine et l'amitriptyline peuvent être utilisées. L'amitriptyline, particulièrement efficace en prophylaxie de la migraine, fait partie des traitements recommandés en première intention dans cette indication.

✦ **Le traitement des douleurs neuropathiques de l'adulte** par imipramine, clomipramine ou duloxétine doit être initié à doses faibles, augmentées progressivement par paliers si besoin. La posologie efficace est très variable selon les individus et doit tenir compte des médicaments analgésiques éventuellement associés. Le traitement d'entretien doit se faire à la plus petite dose efficace et son intérêt doit être réévalué périodiquement.

Dans les états dépressifs liés à la schizophrénie (en association avec un antipsychotique), akinésie ou syndrome dépressif chez les patients parkinsoniens et la cataplexie de la narcolepsie, il est possible de prescrire de l'imipramine ou de la clomipramine.

Formes injectables

Les formes injectables (clomipramine, amitriptyline, doxépine et citalopram) par voie intramusculaire (IM) ou intraveineuse (IV), réservées à l'adulte, sont justifiées en traitement d'attaque, principalement en cas de dépression ou de TOC. L'administration par voie IV n'est pratiquée qu'en milieu hospitalier ; le patient doit être maintenu alité durant environ une heure après la fin de la perfusion. Pour la voie IM, il est conseillé de débuter à doses progressives pendant une semaine pour atteindre une posologie quotidienne efficace, répartie généralement en deux injections. Le relais par la voie orale à doses bioéquivalentes doit intervenir dès qu'une amélioration est obtenue.

Les contre-indications des antidépresseurs

Tous les antidépresseurs sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité au produit ou à l'un des excipients.

Antidépresseurs imipraminiques

Les antidépresseurs imipraminiques sont contre-indiqués en cas de : troubles sévères de la conduction cardiaque, infarctus du myocarde récent ; glaucome par fermeture de l'angle ; hypertrophies et adénomes prostatiques, troubles urétro-prostatiques, en raison du risque de rétention urinaire.

Antidépresseurs ISRS

Les antidépresseurs ISRS sont contre-indiqués dans les cas suivants : insuffisance rénale sévère (citalopram et escitalopram) ; allongement de l'intervalle QT, congénital ou acquis (citalopram et escitalopram) ; grossesse et allaitement (fluoxétine).

Antidépresseurs IRSNA

Les antidépresseurs IRSNA sont contre-indiqués dans certaines situations : hypertrophies et adénomes prostatiques, troubles urétro-prostatiques (risque de rétention urinaire ; milnacipran) ; insuffisance hépatique ou rénale sévère (duloxétine) ; hypertension artérielle (HTA) non contrôlée, maladie coronarienne sévère ou instable (milnacipran, duloxétine) ; grossesse et allaitement (milnacipran, duloxétine) ; enfant âgé de moins de 15 ans (milnacipran, duloxétine) ou de moins de 18 ans (venlafaxine).

Antidépresseurs IMAO

Les antidépresseurs IMAO sont contre-indiqués dans les cas suivants : HTA, insuffisance cardiaque, antécédents vasculaires cérébraux (iproniazide) ; syndrome délirant ou maniaque (iproniazide), état confusionnel (moclobémide) ; phéochromocytome, atteinte hépatique, alcoolisme chronique, sujet âgé (iproniazide) ; porphyries ; grossesse et allaitement ; enfant âgé de moins de 15 ans.

Autres antidépresseurs

Les autres antidépresseurs ne peuvent être employés dans certains contextes : porphyries (miansérine, mirtazapine) ; maladie cœliaque, antécédent d'agranulocytose (miansérine) ; insuffisance hépatique (agomélatine) ; grossesse et allaitement ; enfant âgé de moins de 15 ans.

Grossesse et allaitement

L'utilisation des antidépresseurs est toujours déconseillée au cours de la grossesse (innocuité non démontrée et/ou présence d'effets indésirables) et de l'allaitement du fait du passage, voire de la concentration des produits, dans le lait maternel ; par exemple, la concentration de clomipramine dans le lait maternel est égale ou supérieure à celle retrouvée dans le sang. La grossesse et l'allaitement constituent des contre-indications strictes pour certains : milnacipran, duloxétine, fluoxétine et IMAO [8].

Les effets indésirables des antidépresseurs

Si chacune des classes d'antidépresseurs présente des effets secondaires spécifiques, en lien avec le mécanisme d'action, avec des effets anticholinergiques

propres aux TCA, certains effets indésirables sont retrouvés pour l'ensemble des molécules.

Effets communs

Des effets sont communs à tous les antidépresseurs, car directement liés à la pathologie dépressive.

✦ **Des réactions paradoxales anxieuses, des délires, voire des hallucinations** (formes de dépressions névrotiques, patients psychotiques) et une inversion trop rapide de l'humeur avec virage maniaque (patients souffrant de troubles maniaco-dépressifs) en font partie.

✦ **Une aggravation de l'état dépressif** caractérise la première période du traitement (les 15 premiers jours environ) et trouverait son origine dans le mécanisme d'action des médicaments. En effet, suite à l'augmentation de la biodisponibilité de la sérotonine et/ou de la noradrénaline, le seuil de concentration des médiateurs qui stimulent les autorécepteurs inhibiteurs présynaptiques ($5HT_{1B}$ et adrénergique alpha-2, respectivement) serait atteint rapidement *(figure 1)*, ce qui aurait pour conséquence de diminuer l'exocytose de sérotonine et/ou de noradrénaline, d'où une aggravation des symptômes.

✦ **Une augmentation du risque suicidaire** peut être observée avec, là aussi, un risque majoré en début de traitement en raison d'une levée des inhibitions comportementales (effet précoce), alors que l'amélioration de l'humeur dépressive n'est pas encore obtenue. Le risque suicidaire est particulièrement important dans les formes névrotiques de dépression et chez le sujet jeune (< 25 ans).

✦ **Un effet rebond ou un syndrome de sevrage** peut survenir à l'arrêt du traitement. Les symptômes (irritabilité, anxiété, vertiges, troubles du sommeil, syndrome pseudo-grippal avec rhinorrhée, myalgie, malaise, nausées, vomissements, diarrhées et frissons), parfois sévères, apparaissent habituellement dans les quatre à sept jours suivant l'arrêt et durent en moyenne une semaine. Un traitement prolongé, une posologie élevée, un arrêt brutal ou une demi-vie courte de l'antidépresseur constituent des facteurs de risque de survenue d'un syndrome de sevrage.

✦ **Ces effets communs impliquent des précautions d'emploi** qu'il convient de respecter. Une surveillance doit être mise en place, en particulier en début de traitement, afin de détecter rapidement tout signe de comportement hostile (agressivité, attitude d'opposition, colère) ou suicidaire (idées ou menaces suicidaires, tentatives de passage à l'acte). La survenue de symptômes tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité ou la nervosité nécessite des précautions particulières et une surveillance étroite. L'arrêt du traitement doit toujours être progressif (diminution de la dose chaque semaine ou chaque mois, étalée sur plusieurs semaines ou mois) et programmé avec le patient. Le respect de ces règles est essentiel pour réduire les risques d'apparition d'un syndrome de sevrage. L'utilisation doit être prudente chez les conducteurs et utilisateurs de machines (effet sédatif plus ou moins marqué), ainsi qu'en cas d'épilepsie ou d'antécédents convulsifs.

Effets spécifiques aux antidépresseurs imipraminiques

Les effets indésirables des antidépresseurs imipraminiques sont très nombreux et fréquents. Ils sont cependant le plus souvent dose-dépendants et bénins, ne nécessitant que rarement l'arrêt complet du traitement (*encadré 2*).

✦ **Les effets neuropsychiques sont liés aux effets centraux :** anxiété, insomnies (TCA à action intermédiaire ou psychotonique), somnolence, sédation, inhibition psychomotrice (effet anti-H_1 des TCA sédatifs), tremblements, baisse du seuil épileptogène, confusion (sujet âgé).

✦ **Les effets atropiniques sont liés aux propriétés parasympatholytiques :** sécheresse buccale (> 50 % des patients), constipation, douleurs abdominales, mydriase et troubles de l'accommodation avec risque de glaucome chez les malades ayant un angle irido-cornéen fermé, tachycardie, dysurie avec risque de rétention urinaire.

✦ **Les effets cardiovasculaires** retrouvés sont les suivants : hypotension orthostatique, troubles de la conduction et du rythme cardiaque (effet *quinidine-like*) potentiellement mortels en cas de surdosage (risque majeur avec les TCA).

✦ **D'autres effets** peuvent survenir : troubles sexuels (baisse de libido, dysfonction érectile), prise de poids, troubles hématologiques, réactions allergiques,

Encadré 2. **Intoxication aux antidépresseurs tricycliques**

✦ **Les principales complications d'une intoxication aux antidépresseurs tricycliques** sont d'ordres cardiaque (troubles de la conduction, arythmies, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque) et neurologique (rigidité musculaire, convulsion, troubles de la conscience, coma).

✦ **Les symptômes apparaissent dans les quatre heures après l'ingestion** et culminent à 24 heures. Le pronostic vital peut être engagé et le risque persiste pendant quatre à six jours, du fait des propriétés pharmacocinétiques de ces produits. En l'absence d'antidote, le traitement est surtout symptomatique, après avoir procédé à une vidange gastrique. Le patient doit être maintenu sous surveillance continue (fonction cardiaque, gaz du sang et électrolytes) pendant au moins 72 heures.

troubles du bilan hépatique, caries dentaires (traitement prolongé).

✦ **Lors d'un traitement par TCA, la surveillance** doit être renforcée chez :

- les patients épileptiques, ou ayant des antécédents d'épilepsie, en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène (la survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement) ;
- les sujets âgés, en raison d'une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, la confusion mentale et la sédation (risque de chutes), d'une altération des fonctions rénales et hépatiques (risque de surdosage), de la présence d'une éventuelle hypertrophie prostatique et, enfin, d'un risque supérieur de constipation chronique. Dans cette population, la posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie minimale recommandée, puis augmentée très progressivement si besoin, en maintenant la surveillance clinique ;
- les personnes atteintes d'affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits ;
- les patients hyperthyroïdiens ou ceux recevant des hormones thyroïdiennes (possibilité de majoration des effets indésirables cardiaques) ;
- les sujets présentant une insuffisance hépatique ou rénale, en raison du risque majoré de surdosage et de la possibilité d'effets indésirables hépatiques.

Effets spécifiques aux antidépresseurs ISRS/IRSNA

Les effets secondaires des ISRS et des IRSNA sont variables suivant les molécules, mais globalement peu importants ; ils sont plus fréquents chez les personnes âgées.

✦ **Les effets digestifs** sont directement liés à la stimulation sérotoninergique, fréquents surtout en début de traitement (10 à 20 % des cas), mais disparaissent assez vite : nausées, vomissements, douleurs abdominales et, à un moindre degré, diarrhées ou constipation (*encadré 3*).

✦ **Des réactions neuropsychiques** sont susceptibles de survenir : asthénie, anxiété, nervosité, agitation intérieure, euphorie, confusion mentale, troubles du sommeil (insomnie, somnolence diurne), céphalées, tremblements, vertiges, troubles extrapyramidaux et akathisie (impatiences).

✦ **D'autres retentissements** sont retrouvés : perte ou augmentation de l'appétit, perte ou prise de poids, hypersudation, troubles sexuels, effets anticholinergiques rares (sécheresse buccale, accommodation), hyponatrémie, élévation des transaminases hépatiques, leucopénie, éruptions cutanées.

✦ **Les IRSNA peuvent avoir des effets cardiovasculaires :** tachycardie, pic hypertenseur, voire HTA, effet *amphetamine-like* (stimulation noradrénergique).

Encadré 3. Syndrome sérotoninergique : conduite à tenir

L'apparition d'un syndrome sérotoninergique impose l'arrêt immédiat du traitement. Il est lié à un surdosage ou à des associations avec d'autres médicaments agissant sur les voies sérotoninergiques, et se traduit par un ensemble de symptômes d'ordres digestif (diarrhées), végétatif (sueurs, dysrégulation thermique), moteur (tremblements, convulsions), neuropsychique (confusion, agitation, troubles de la conscience, coma) et éventuellement cardiovasculaire (hypertension artérielle, tachycardie, allongement de l'intervalle QT). Potentiellement fatal, il nécessite une surveillance médicale cardiorespiratoire et neurologique pendant au moins 24 heures.

✦ **La iatrogénie spécifique des ISRS et IRSNA nécessite de respecter certaines précautions d'emploi :**

- la posologie doit être réduite d'environ 50 % en cas d'insuffisance hépatique (risque de surdosage) et chez le sujet âgé (majoration des effets indésirables) ;
- en cas d'insuffisance rénale, les posologies du milnacipran et de la venlafaxine doivent être abaissées de 50 à 75 %, en fonction des valeurs de clairance de la créatinine ;
- pour les IRSNA, l'utilisation doit se faire avec prudence et sous surveillance en cas de pathologie cardiovasculaire (HTA, cardiopathie) ;
- pour les ISRS, l'emploi se fait avec prudence en cas d'antécédent d'anomalies de l'hémostase ou en association avec des médicaments augmentant le risque de saignement ou modifiant l'hémostase, ainsi qu'en cas de risque d'hyponatrémie.

Effets indésirables spécifiques aux antidépresseurs IMAO

✦ **Les principaux effets secondaires,** beaucoup plus marqués et fréquents avec les IMAO non sélectifs, sont de types :

- neuropsychique (anxiété, agitation, euphorie, insomnie, céphalées, vertiges, éblouissements, sueurs) ;
- cardiovasculaire (hypotension orthostatique, tachycardie, pic hypertenseur ; *encadré 4*) ;
- immuno-allergique (rash, prurit, urticaire, hépatites cytolytiques) ;
- divers (nausées, constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire).

✦ **De ces effets découlent des précautions d'emploi** propres aux IMAO :

- une surveillance de la pression artérielle (effets indésirables cardiovasculaires, notamment hypotension orthostatique) et des fonctions rénale et hépatique (modification du métabolisme), la posologie devant être réduite de 30 à 50 % en cas d'insuffisance hépatique sévère ;
- une utilisation prudente chez le sujet âgé du fait d'une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique (risque de chutes) et d'une altération possible des

Références

[1] Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Paris: Inserm; 2012.

[2] Beck F, Guignard R. La dépression en France : évolution de la prévalence, du recours au soin et du sentiment d'information de la population par rapport à 2005. La Santé de l'homme. 2012;421:43-5.

Références

[3] Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle. Paris: Flammarion; 2002.

[4] Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Boselli C. Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. Cell Mol Life Sci. 2009;66:2985-3008.

[5] Faure S, Étienne-Selloum N. Sciences du médicament. Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique. Volume 2. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.

[6] Stone M, Laughren T, Jones ML et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ. 2009;11:339.

[7] Allais D. Le millepertuis. Act Pharm. 2008;471:45-7.

[8] Centre de référence sur les agents tératogènes (Crat). www.lecrat.org

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

Encadré 4. Inhibiteur de la monoamine oxydase et crises hypertensives

✦ **Les crises hypertensives** chez des patients traités par inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO), consécutives à la consommation d'alcool et d'aliments riches en tyramine, se caractérisent par une céphalée occipitale et une raideur méningée, éventuellement associées à une photophobie, des nausées et vomissements, une mydriase, des sueurs et des palpitations.

✦ **Pharmacologiquement,** ces crises s'expliquent par l'accumulation de tyramine dans la circulation sanguine suite à l'inhibition irréversible des monoamines oxydases (MAO) responsables de sa dégradation. La tyramine circulante stimule ensuite la libération massive et soudaine de noradrénaline, par un effet *amphetamine-like*. Cet effet secondaire majeur, également appelé *cheese-effect* ou "effet fromage" de par son origine la plus fréquente, peut être mortel par collapsus vasculaire ou hémorragie cérébrale.

fonctions rénale et hépatique (risque de surdosage), la posologie initiale devant toujours être réduite dans cette population ;

- des restrictions alimentaires strictes imposées aux patients traités par IMAO non sélectif par le risque de pic hypertenseur ; ainsi, les alcools et aliments riches en tyramine sont contre-indiqués, et l'apparition de palpitations ou de céphalées impose l'arrêt immédiat du traitement.

Effets indésirables des autres antidépresseurs

✦ **Les effets indésirables de la miansérine et de la mirtazapine** sont essentiellement neurologiques et psychiques, et faiblement anticholinergiques (mirtazapine) : somnolence, augmentation de l'appétit et prise de poids, hypotension orthostatique et vertiges, sécheresse buccale, constipation. Des anomalies hépatiques et hématologiques sont possibles, notamment chez les sujets âgés (> 65 ans), nécessitant une réduction de la posologie et une surveillance de la numération-formule sanguine (NFS).

✦ **La tianeptine** présente des effets indésirables très similaires, auxquels s'ajoutent des troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, gastralgies…). L'hépatotoxicité impose une surveillance étroite des enzymes hépatiques. Les cas de toxicomanies ne sont pas rares (1/1 000), à l'origine d'un durcissement récent des règles de prescription et de délivrance.

✦ **Les effets neuropsychiques de l'agomélatine** sont relativement fréquents. Cependant, ce sont les atteintes hépatiques qui constituent le risque majeur de ce nouvel antidépresseur. La fonction hépatique est donc contrôlée à l'instauration du traitement, puis très régulièrement au cours des six premiers mois. L'agomélatine doit être utilisée avec prudence chez les patients alcooliques ou présentant un risque de dysfonction hépatique, d'origine médicamenteuse ou pathologique (diabète, obésité, stéatose). Tout signe clinique évocateur d'une atteinte hépatique et toute élévation des transaminases supérieure à trois fois la normale imposent l'arrêt du traitement.

À propos des sels de lithium

Le lithium est le médicament de référence en première intention dans la prévention de la maladie bipolaire ou psychose maniaco-dépressive.

Il est classique de recommander une répartition de la posologie quotidienne en deux ou trois prises afin de limiter l'importance des pics lithiémiques suivant l'ingestion du produit et d'assurer une stabilité du lithium plasmatique au long du nycthémère. La fourchette lithiémique thérapeutique se situe entre 0,5 et 0,8 mmol/L pour les formes à libération immédiate et entre 0,80 et 1,2 mmol/L pour les formes à libération prolongée (LP). En pratique, il est admis de poursuivre la lithiothérapie le plus longtemps possible. Lorsqu'un arrêt du traitement s'impose, il est conseillé de recourir à un arrêt progressif, même s'il n'existe pas de dépendance.

Des contre-indications doivent être respectées : insuffisance rénale grave et insuffisance cardiaque.

Environ 50 à 75 % des patients traités par sels de lithium présentent au moins un effet indésirable. Ces effets sont le plus souvent mineurs et dose-dépendants (tremblements, troubles digestifs et thyroïdiens, prise de poids). L'association des sels de lithium à des diurétiques, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) justifie une surveillance étroite, voire un réajustement de la posologie. Il est conseillé de pratiquer régulièrement des dosages de lithiémie et de créatinémie.

Interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs

Du fait de leurs propriétés pharmacodynamiques mais également pharmacocinétiques d'inhibition enzymatique, les antidépresseurs sont largement pourvoyeurs d'interactions médicamenteuses. Le pharmacien, spécialiste du médicament, a une vue globale des traitements consommés par les patients, notamment par le biais du dossier pharmaceutique. Une bonne connaissance des interactions médicamenteuses impliquant les différentes classes d'antidépresseurs s'avère donc primordiale.

Mots clés - antidépresseur ; contre-indication ; iatrogénie médicamenteuse ; interaction ; syndrome sérotoninergique

Drug interactions with antidepressants. Due to their pharmacodynamic properties as well as their enzyme inhibitor pharmacokinetic properties, antidepressants have a high potential for drug interactions. The pharmacist, a medication specialist, has a global view of the treatments taken by patients, notably thanks to their pharmaceutical file. Sound knowledge of drug interactions involving the different classes of antidepressants is therefore essential.

Keywords - antidepressant; contraindication; drug iatrogenesis; interaction, serotonin syndrome

Nathalie NIEDERHOFFER[a]
Maître de conférence

Nelly ETIENNE-SELLOUM[a]
Maître de conférence, praticien hospitalier

Sébastien FAURE[b,*]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie
74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch cedex, France

[b]UFR santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Parmi les points essentiels que l'équipe officinale doit vérifier au moment de la dispensation d'antidépresseurs, l'absence de contre-indications médicamenteuses prend une place importante. En effet, depuis leur commercialisation plus ou moins ancienne, l'usage assez large de ces thérapeutiques a permis de mettre en évidence des interactions cliniquement significatives (*tableau 1*). C'est ainsi que certaines d'entre elles peuvent aller jusqu'à mettre en jeu le pronostic vital du patient, ce qui exige évidemment la plus grande rigueur dans la validation pharmaceutique de la prescription, au regard des traitements associés.

Associations des antidépresseurs entre eux

✦ **L'association d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif à un antidépresseur,** quel qu'il soit, est contre-indiquée, en raison d'un risque de syndrome sérotoninergique (*encadré 1*). Il est donc absolument nécessaire de respecter un intervalle de 15 jours entre l'arrêt de l'IMAO non sélectif et l'instauration d'un autre antidépresseur. Dans le sens inverse, il est conseillé de respecter un délai d'un jour (tianeptine), de trois jours (miansérine), de cinq jours (mirtazapine, moclobémide), de sept jours (autres antidépresseurs), ou encore de cinq semaines (fluoxétine) avant de débuter l'IMAO.

✦ **Selon les recommandations, il n'y a pas lieu d'administrer plus d'un antidépresseur en première intention** lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif [1,2]. Il n'y a pas non plus de raison d'associer systématiquement, en début de traitement, un anxiolytique, un hypnotique, un thymo-régulateur ou un neuroleptique à un antidépresseur. Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation ou du risque de levée d'inhibition justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

Encadré 1. Manifestations du syndrome sérotoninergique

Le syndrome sérotoninergique se manifeste par des effets d'ordres :
- **psychique** (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma) ;
- **moteur** (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, hyperactivité) ;
- **végétatif** (hypo- ou hypertension, tachycardie, hyperthermie, sueurs, frissons) ;
- **digestif** (diarrhées).

* *Auteur correspondant.*
Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.09.019

Tableau 1. Principales interactions médicamenteuses et précautions impliquant les antidépresseurs.

Classes	Contre-indications	Associations déconseillées	Précautions d'emploi
Imipraminiques	IMAO non sélectifs (intervalle de 15 jours pour passer des IMAO aux imipraminiques, ou de sept jours pour passer des imipraminiques aux IMAO)	IMAO sélectifs, amphétamines et dérivés, alcool, ISRS, clonidine et apparentés, oxitriptan, rilménidine, sympathomimétiques mixtes	Anticholinergiques, miansérine, clozapine, anticonvulsivants, antihypertenseurs, baclofène, dépresseurs centraux
IMAO non sélectifs	Alcool, aliments riches en tyramine et tryptophane, autres antidépresseurs, morphiniques, anesthésiques locaux avec adrénaline, carbamazépine, heptaminol, méquitazine, midodrine, raubasine, triptans, éphédrine, bupropion, mirtazapine, miansérine, sélégiline, tramadol, dextrométorphane, imipraminiques, lévodopa, amphétamines	Rilménidine, sulfamides hypoglycémiants, sympathomimétiques alpha et mixtes	
IMAO sélectifs	IMAO non sélectifs (intervalle de 15 jours pour passer de l'IMAO non sélectif au moclobémide, ou de cinq jours pour passer du moclobémide aux IMAO non sélectifs), péthidine, dextrométhorphane, mirtazapine, tramadol, sympathomimétiques, triptans, sélégiline, bupropion	Alcool, anesthésiques généraux, imipraminiques, ISRS, milnacipran, venlafaxine, carbamazépine, lithium, millepertuis	Cimétidine, morphiniques, neuroleptiques, antihypertenseurs
ISRS	IMAO, linézolide, triptans, pimozide, métoprolol, médicaments torsadogènes avec citalopram/escitalopram, fluvoxamine avec duloxétine	IRS, imipraminiques, méthadone, ropinirole, clozapine, olanzapine, alcool, méthotrexate	AVK, lithium, tramadol, phénytoïne, millepertuis, dépresseurs centraux, carbamazépine, diurétiques, sulfamides hypoglycémiants, lamotrigine, IPP, IEC, AINS
IRSNa	IMAO sélectifs ou non, digitaliques, iproniazide, triptans, fluvoxamine, ciprofloxacine, énoxacine, inhibiteurs enzymatiques (avec duloxétine)	IMAO sélectifs, adrénaline et noradrénaline, ISRS, clonidine et apparentés, alcool ; spécifiquement avec la venlafaxine : cimétidine, entacapone, tramadol	Lithium, zolmitriptan, sumatriptan

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; AVK : antivitamine K ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; IMAO : inhibiteurs de la monoamine oxydase ; IPP : inhibiteurs de la pompe à protons ; IRS : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine.

Interactions communes à tous les antidépresseurs

Le sultopride (Barnétil®) est contre-indiqué avec la majorité des antidépresseurs en raison d'un risque majoré de troubles du rythme [3]. Sont déconseillés les IMAO sélectifs, mais aussi les médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC) tels que l'alcool, la clonidine (Catapressan®, inhibition de l'effet antihypertenseur), les anesthésiques morphiniques, les traitements de substitution aux opiacés, les benzodiazépines, les antiépileptiques, le lithium, les triptans… Ces traitements peuvent être responsables de syndrome sérotoninergique, de majoration des effets sédatifs et des états confusionnels.

Interactions spécifiques aux antidépresseurs tricycliques

Certains médicaments doivent être déconseillés avec les antidépresseurs imipriminiques. Il s'agit des molécules à composante sympathomimétique, les amphétamines et dérivés, les médicaments antihypertenseurs, ainsi que les antiarythmiques (tels que la quinidine). En effet, l'association des médicaments risque de majorer les effets cardiovasculaires des antidépresseurs.

D'autres classes thérapeutiques requièrent des précautions d'emploi en cas d'association avec des antidépresseurs, en particulier :

- **les médicaments vasodilatateurs** (dérivés nitrés) ou hypotenseurs (bêtabloquants), en raison d'une majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique ;
- **les médicaments anticholinergiques** du fait des effets anticholinergiques propres des antidépresseurs tricycliques ;
- **les médicaments abaissant le seuil épileptogène** qui pourraient ainsi majorer le risque de convulsions ;
- **les inhibiteurs enzymatiques,** notamment de l'isoforme CYP2D6 du cytochrome P_{450} (CYP) par diminution du métabolisme hépatique et risque de surdosage en antidépresseurs.

Interactions spécifiques aux antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

✦ **Les autres médicaments sérotoninergiques** risquent de majorer la survenue de syndrome sérotoninergique. Ainsi, le linézolide (Zyvoxid®) ou les triptans, agonistes des récepteurs $5HT_1$, indiqués dans le traitement de la crise de migraine, comme le sumatriptan ou le zolmitriptan, sont contre-indiqués alors que le lithium (Téralithe®) doit être utilisé avec précaution.

✦ **Le métoprolol (Lopressor®, utilisé chez l'insuffisant cardiaque) et le pimozide (Orap®)** sont également contre-indiqués avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) par majoration du risque de bradycardie.

✦ **Les médicaments allongeant l'intervalle QT de l'électrocardiogramme** (neuroleptiques, sétrons, certains antihistaminiques, antiarythmiques de classes I ou III…) sont contre-indiqués avec le citalopram et l'escitalopram en raison du risque de torsade de pointe associé (*encadré 2*).

✦ **Les médicaments agissant sur la fonction plaquettaire et la coagulation,** ou susceptibles d'augmenter le risque de saignement (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS], aspirine, anticoagulants oraux) doivent être associés avec précaution en raison du risque de saignement et d'anomalies de l'hémostase.

✦ **Les inhibiteurs ou substrats des isoformes CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4 et CYP2C19,** antiparkinsonien (ropinirole [Adartrel®, Requip®]), antiarythmiques de classe Ic (propafénone [Rythmol®] et flécaïnide [Flécaïne®]), antipsychotiques (halopéridol [Haldol®], rispéridone [Risperdal®], clozapine [Léponex®], olanzapine [Zyprexa®]), anticonvulsivants (carbamazépine [Tégrétol®], phénytoïne [Di-Hydan®], acide valproïque [Dépakine®]) et benzodiazépines sont déconseillés ou doivent être utilisés avec précaution.

✦ **Enfin, les médicaments diurétiques** doivent également être associés avec précaution du fait du risque majoré d'hyponatrémie.

Interactions spécifiques aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

✦ **Les autres médicaments sérotoninergiques** majorent le risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique. C'est pourquoi les triptans sont contre-indiqués avec le milnacipran et la venlafaxine, et que le lithium (Téralithe®) doit être utilisé avec précaution.

✦ **Les digitaliques,** potentialisant des effets hémodynamiques, sont contre-indiqués avec le milnacipran.

✦ **Les inhibiteurs du CYP1A2** (fluvoxamine [Floxyfral®], ciprofloxacine [Ciflox®], énoxacine [Enoxor®], cimétidine [Stomédine®, Tagamet® et cimétidine génériques]), diminuent le métabolisme hépatique des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA), majorant ainsi le risque de surdosage. Ils sont contre-indiqués avec la duloxétine et déconseillés avec la venlafaxine.

✦ **L'adrénaline, la noradrénaline et l'entacapone** (Comtan®) risquent de générer un pic hypertenseur et des troubles du rythme. Ils sont donc déconseillés.

✦ **Les médicaments agissant sur la fonction plaquettaire et la coagulation,** ou susceptibles d'augmenter le risque de saignement doivent être utilisés avec précaution pour prévenir le risque de saignement et d'anomalies de l'hémostase, de même que les diurétiques en raison du risque d'hyponatrémie.

Encadré 2. Prévenir le risque torsadogène

✦ **Le risque torsadogène** de nombreux antidépresseurs (citalopram, escitalopram, venlafaxine, tricycliques…) exige la plus grande prudence en cas de prise concomitante avec d'autres médicaments responsables d'une augmentation de l'intervalle QT [4].

✦ **Ainsi, l'association d'antidépresseurs** avec les antiarythmiques du groupe de la quinidine ou l'amiodarone, ou encore le sotalol, des neuroleptiques (chlorpromazine, halopéridol, amisulpride), des inhibiteurs de tyrosine kinase (lapatinib, imatinib), des antiprotéases (atazanévir, saquinavir), des antihistaminiques H_1 (hydroxyzine, mizolastine, ébastine, féxofénadine, méquitazine), des antibiotiques (macrolides, moxifloxacine), les antifongiques azolés et certains antipaludéens (méfloquine, halofantrine), doit être évitée. De même, les molécules bradycardisantes (bêtabloquants, inhibiteurs calciques…) ou hypokaliémiantes (furosémide, hydrochlorothiazide, laxatifs stimulants…) risqueraient de favoriser la survenue de torsades de pointe.

Interactions spécifiques aux antidépresseurs IMAO

✦ **Les médicaments dépresseurs du SNC** (antidépresseurs, morphiniques, anesthésiques, anticonvulsivants, triptans, bupropion, antiparkinsoniens, antihistaminiques H_1) sont contre-indiqués, en particulier avec l'iproniazide (Marsilid®), en raison du risque de syndrome sérotoninergique ou de majoration des effets sédatifs et confusionnels.

✦ **Le lithium** (Téralithe®) majorant le risque de syndrome sérotoninergique, son association est déconseillée avec le moclobémide.

✦ **L'alcool et les aliments riches en tyramine** (Chianti, certaines bières, fromages fermentés, chocolat, foie de volaille, extraits de levure, viandes faisandées…) sont contre-indiqués avec l'iproniazide en raison du risque de crise hypertensive, parfois appelé “effet fromage”.

✦ **De même, les médicaments vasoconstricteurs** risquent d'entraîner des crises hypertensives avec les IMAO :
- l'éphédrine, l'heptaminol (Hept-A-Myl®) et la midodrine (Gutron®) sont contre-indiqués avec l'iproniazide ;
- les sympathomimétiques alpha et mixtes sont déconseillés avec l'iproniazide, ou à utiliser avec précaution avec le moclobémide.

✦ **Les sulfamides hypoglycémiants** sont déconseillés avec l'iproniazide en raison du risque majoré d'atteinte hépatique et/ou d'hypoglycémie.

✦ **Il en est de même pour les autres médicaments hépatotoxiques** dont l'association est déconseillée avec l'iproniazide du fait du risque majoré d'effets indésirables hépatiques.

Tableau 2. Antidépresseurs métabolisés par les cytochromes P_{450}.

Cytochromes P_{450}	Antidépresseurs substrats	Antidépresseurs inhibiteurs
1A2	Agomélatine, imipramine, clomipramine, duloxétine, miansérine	Fluvoxamine, paroxétine
2B6	Sertraline	
2C9	Fluoxétine, fluvastatine	Fluoxétine, fluvoxamine
2C19	Sertraline, citalopram	Fluoxétine, fluvoxamine
2D6	Amitriptyline, imipramine, clomipramine, miansérine, paroxétine, venlafaxine, duloxétine, moclobémide	Fluoxétine, paroxétine, citalopram, fluvoxamine, doluxétine, sertraline
3A4	Imipramine, clomipramine, amitryptiline, sertraline, mirtazapine, venlafaxine, citalopram	Fluoxétine

✦ **L'association d'inhibiteurs/inducteurs de CYP** (millepertuis, cimétidine) est déconseillée ou nécessite des précautions d'emploi avec le moclobémide par diminution ou augmentation du métabolisme hépatique et risque de surdosage ou de sous-dosage. Si l'association s'avère nécessaire, une surveillance clinique régulière doit être instaurée ainsi qu'une adaptation posologique éventuellement.

Interactions spécifiques à l'agomélatine

✦ Les inhibiteurs de CYP1A2 diminuent le métabolisme hépatique de l'agomélatine (Valdoxan®) et risquent ainsi d'induire un surdosage. De ce fait, les inhibiteurs puissants (fluvoxamine [Floxyfral®], ciprofloxacine [Ciflox®]) sont contre-indiqués et les inhibiteurs modérés (énoxacine [Enoxor®], cimétidine [Stomédine®, Tagamet® et cimétidine génériques], propranolol [Avlocardyl®]) sont déconseillés.

✦ **Les médicaments hépatotoxiques** pouvant majorer le risque d'atteinte hépatique, leur association avec des antidépresseurs n'est pas recommandée, ou, tout au moins, nécessite des précautions d'emploi.

Risque majeur d'interactions pharmacocinétiques au niveau du métabolisme

Les antidépresseurs sont fortement métabolisés par les cytochromes, ce qui les rend particulièrement vulnérables au risque d'interactions médicamenteuses, mais ils peuvent également exercer une inhibition enzymatique sur certaines isoenzymes.

Effets des antidépresseurs sur les différents cytochromes

Un certain nombre d'antidépresseurs présente des propriétés d'inhibition enzymatique au niveau de différents cytochromes (*tableau 2*). Ainsi, ces antidépresseurs inhibiteurs sont capables d'interagir avec des médications concomitantes métabolisées par les mêmes isoformes de cytochromes [5]. Les antidépresseurs sont également plus largement substrats de cytochromes, ce qui implique que leur concentration peut être influencée par des inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques de ces cytochromes [3].

Cas du millepertuis

Le millepertuis est un puissant inducteur enzymatique du CYP3A4. Il convient de ne pas lui associer de médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par la même isoforme. En effet, le millepertuis risque d'accélérer le métabolisme des contraceptifs estroprogestatifs, des médicaments antivitamine K (AVK), des immunosuppresseurs ou des anticonvulsivants par exemple, donc de les rendre inefficaces, majorant ainsi le risque de grossesse non désirée, de thromboses, de rejet de greffe ou de crises d'épilepsie.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase métabolisés et d'autres anticancéreux tels que l'irinotécan, le vérapamil, la digoxine, le ticagrélor, les antiviraux et antiprotéases, les antifongiques azolés, la théophylline, etc., sont également contre-indiqués.

Ces nombreuses interactions doivent limiter le recours au millepertuis, en particulier en cas d'automédication.

Références

[1] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations. Octobre 2006. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf

[2] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique. Mai 2002. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depression_2002_-_mel_2006_-_recommandations._2006_12_27__16_20_34_967.pdf

[3] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Thésaurus des interactions médicamenteuses. http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0#paragraph_1798

[4] CredibleMeds. QTDrugs lists. https://crediblemeds.org/

[5] Indiana University. Cytochrome P450 drug interaction table. http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

La dispensation des antidépresseurs au comptoir

La prise en charge thérapeutique d'une dépression fait souvent appel à des antidépresseurs. Au moment de la dispensation, le pharmacien occupe une place privilégiée pour accompagner les patients, notamment dans la prise de leurs médicaments mais aussi, plus globalement, par rapport au vécu de leur pathologie. En effet, peut-être encore davantage que pour d'autres affections, l'écoute est primordiale dans la prise en charge des patients dépressifs.

Mots clés - accompagnement ; conseil ; dépression ; prévention ; soutien

The dispensing of antidepressants at the pharmacy. Treatment for depression often involves antidepressants. When dispensing these drugs, the pharmacist has an important role to play in supporting patients, notably by ensuring they take their medication correctly as well as, more globally, understanding how they are living with their pathology. Indeed, perhaps more so than with other conditions, listening is essential when caring for patients with depression.

Keywords - advice; depression; prevention; support

Nathalie NIEDERHOFFER[a]
Maître de conférence
Nelly ETIENNE-SELLOUM[a]
Maître de conférence, praticien hospitalier
Sébastien FAURE[b,*]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie
74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch cedex, France
[b]UFR santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

La prise en charge médicamenteuse est recommandée en cas de survenue d'un épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée ou sévère. Un accompagnement psychologique parallèle semble améliorer les résultats cliniques et réduire l'incidence des rechutes ; il est donc toujours conseillé.

Dans les formes les plus sévères, la prise en charge initiale peut être assurée en milieu hospitalier, notamment afin de réduire le risque suicidaire rencontré lors de l'instauration des traitements antidépresseurs.

Stratégie thérapeutique

✦ **En fonction des symptômes et des circonstances** entourant éventuellement l'apparition des troubles, le thérapeute peut définir le type de dépression dont souffre le patient et s'orienter vers une classe d'antidépresseurs [1] :

- en cas de dépression endogène/mélancolique (inhibition psychomotrice importante, asthénie), le choix se porte sur un antidépresseur à action prédominante psychotonique ou intermédiaire ;
- en cas de dépression névrotique (agitation, anxiété importante), un antidépresseur à action prédominante sédative ou intermédiaire est privilégié ;
- en cas de dépression réactionnelle, c'est-à-dire consécutive à un événement particulier (décès, perte d'emploi, divorce…), un antidépresseur à action intermédiaire est préféré ;
- en cas de dépression saisonnière, liée à la baisse d'exposition à la lumière naturelle, la luminothérapie est recommandée.

Un traitement médicamenteux n'est recommandé que dans les épisodes dépressifs caractérisés d'intensité modérée ou sévère.

✦ **En première intention,** il convient de prescrire les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Selon les recommandations, il n'y a pas lieu d'administrer plusieurs antidépresseurs lors de la mise en route du traitement d'un état dépressif, ni d'associer systématiquement un anxiolytique, un hypnotique ou un neuroleptique à ce traitement [1,2]. Si l'importance de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation ou du risque de levée d'inhibition justifie une coprescription, celle-ci doit être brève et rapidement réévaluée.

✦ **L'association d'un thymo-régulateur (lithium) à un antidépresseur** peut améliorer la réponse thérapeutique dans les cas rebelles.

À retenir

Que ce soit à l'hôpital par voie intraveineuse ou en ambulatoire, l'augmentation progressive des posologies d'antidépresseurs est une règle qu'il convient de respecter.

* *Auteur correspondant.*
Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.09.020

Adaptation posologique

✦ **Le traitement doit toujours être débuté à dose faible,** avant d'être augmenté très progressivement jusqu'à atteindre la dose efficace minimale [3]. À posologie égale, les concentrations plasmatiques peuvent être très différentes d'un sujet à un autre, d'autant que de nombreux antidépresseurs possèdent des métabolites actifs qui présentent de longues demi-vies. Souvent, la demi-vie des molécules, proche de 24 heures, autorise la prise unique.

✦ **Lors de la délivrance d'un traitement antidépresseur,** le patient doit être informé qu'il ne peut espérer une amélioration de ses symptômes avant une à trois semaines, et qu'un délai minimal de deux à huit semaines est nécessaire avant l'obtention d'une réponse thérapeutique complète. Il est donc prudent d'attendre trois à quatre semaines avant de conclure à l'échec thérapeutique et de changer de molécule [1]. Il n'est pas démontré qu'une classe d'antidépresseurs a un délai d'action plus court qu'une autre et que l'administration d'emblée de doses élevées le raccourcisse. Il convient également de préciser au patient qu'il n'est pas recommandé d'associer systématiquement des anxiolytiques ou des hypnotiques aux antidépresseurs.

Modalités d'administration

L'administration est souvent possible en une prise journalière unique. Les antidépresseurs à action prédominante psychotonique ou intermédiaire doivent être pris de préférence avant 17 heures, afin de limiter les risques d'insomnie. À l'inverse, les antidépresseurs à action prédominante sédative doivent être pris plutôt le soir pour faciliter le sommeil. En cas de prises multiples, c'est la plus importante qui doit être proposée en fin de journée.

Durée et maintien du traitement

✦ **Le traitement d'un épisode dépressif comporte deux phases :**
- la phase aiguë, dont l'objectif est la rémission des symptômes, d'une durée moyenne de deux mois ;
- la phase de consolidation, dont l'objectif est de prévenir les rechutes, d'une durée de quatre à douze mois en fonction des symptômes.

✦ **La durée totale du traitement d'un épisode** se situe donc généralement entre six mois et un an. Cependant, il peut être prolongé au-delà afin de prévenir les récidives, par exemple en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs récurrents et rapprochés [3].

Suivi du traitement

Un suivi clinique et thérapeutique du traitement antidépresseur doit être réalisé :
- quelques jours après l'instauration, afin d'évaluer la tolérance à court terme et le risque suicidaire (*encadré 1*) ;
- au cours des deux premières semaines pour évaluer l'évolution clinique, la tolérance et l'observance, et notamment dépister une aggravation possible de la symptomatologie dépressive ;
- à quatre semaines pour évaluer l'efficacité [1].

Encadré 1. Traitement antidépresseur et risque suicidaire

✦ **Le risque suicidaire** doit être pris en compte tout au long du traitement, notamment chez le jeune adulte.

✦ **Il faut rechercher, avec l'aide de l'entourage du patient,** tout signe d'apparition d'un comportement hostile (agressivité, opposition, colère) ou suicidaire (idées ou menaces suicidaires, passage à l'acte), notamment en début de traitement.

✦ **La survenue de symptômes** tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité, la nervosité et *a fortiori* les idées suicidaires, nécessite des précautions particulières et d'en informer le médecin prescripteur.

Arrêt du traitement

✦ **L'arrêt du traitement est toujours progressif et programmé avec le patient** afin d'éviter tout syndrome de sevrage (*encadré 2*).

✦ **L'arrêt doit se faire en quelques semaines,** en diminuant, par exemple, d'un quart la dose journalière toutes les semaines. Pour les traitements supérieurs à un an, il doit être étalé sur plusieurs mois, en diminuant, par exemple, tous les mois, d'un quart la dose journalière [1].

Encadré 2. Le syndrome de sevrage

✦ **Des symptômes sévères peuvent apparaître lors de l'arrêt trop rapide d'un traitement antidépresseur**, tels qu'irritabilité, anxiété, vertiges, troubles du sommeil et syndrome pseudo-grippal (rhinorrhée, myalgie, malaise, nausées, vomissements, diarrhées, frissons). Un traitement prolongé, une posologie élevée, un arrêt brutal ou une demi-vie courte de la molécule constituent des facteurs de risque de survenue d'un syndrome de sevrage.

✦ **Ce syndrome survient dans les quatre à sept jours suivant l'arrêt** du traitement et dure en moyenne une semaine. Il est donc important de respecter les règles d'arrêt, consistant en une diminution progressive de la posologie, afin de réduire les risques d'apparition de ces symptômes. Dans le cas où un syndrome de sevrage surviendrait, il est important de rassurer le patient sur son caractère transitoire, et de revenir temporairement, si nécessaire, à la posologie précédente de l'antidépresseur avant de reprendre un sevrage encore plus progressif.

D'un antidépresseur à un autre

En cas d'échec thérapeutique, le passage à une autre molécule ou à une autre classe thérapeutique peut être envisagé. Généralement, un sevrage n'est pas essentiel en cas de changement dans la même classe pharmacologique. En revanche, le passage, par exemple, d'un ISRS à un tricyclique nécessite de respecter une période d'arrêt d'environ cinq fois la demi-vie du premier médicament avant de débuter le second. Un syndrome de sevrage est toujours possible lors de cette phase d'épuration entre les deux médicaments [1].

Populations particulières

✦ **Chez la personne âgée,** il est prudent, d'une manière générale, de réduire la posologie initiale, en raison notamment du risque d'altération des fonctions hépatique et rénale, potentiellement à l'origine d'un surdosage. Le risque de confusion mentale et de chutes associé aux antidépresseurs imipraminiques est majoré. La prescription d'agomélatine n'est pas pertinente chez ces patients (en particulier en cas de démence) puisque son efficacité n'a pas été démontrée. Enfin, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectifs sont contre-indiqués. Les antidépresseurs apparentés aux tricycliques, mirtazapine et miansérine, plutôt sédatifs, ont montré une bonne efficacité chez les patients âgés.

Une hyponatrémie (souvent majorée par la coprescription avec un diurétique), une hypotension orthostatique ou des troubles de l'équilibre sont les complications les plus fréquentes, entraînant syndrome confusionnel ou chutes. Il est donc recommandé d'évaluer d'éventuels troubles de l'équilibre avant et après traitement, et de surveiller l'ionogramme et la pression artérielle.

✦ **Chez l'enfant et l'adolescent,** seules l'amitriptyline et la fluoxétine disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des épisodes dépressifs modérés à sévères. Dans cette population, le traitement pharmacologique par antidépresseurs :

- reste exceptionnel et transitoire ;
- ne se substitue pas à la psychothérapie (traitement de première intention) ;
- s'accompagne d'une surveillance étroite et de la recherche d'un comportement suicidaire, particulièrement en début de traitement.

La posologie minimale efficace doit être atteinte progressivement, par paliers hebdomadaires, en tenant compte du poids. Il est recommandé de débuter le traitement par la dose la plus faible. Chez l'enfant, il est préférable de multiplier par deux ou trois le nombre de prises journalières afin d'éviter les pics plasmatiques. Comme chez l'adulte, la durée totale du traitement d'un épisode se situe entre six mois et un an, mais la surveillance doit être encore plus étroite, basée sur la mesure régulière des taux plasmatiques permettant le maintien de la fourchette thérapeutique, la surveillance des effets secondaires et la prévention des accidents graves puisque ces effets sont liés aux taux circulants de l'antidépresseur.

Les antidépresseurs imipraminiques (imipramine, clomipramine, amitriptyline) sont également indiqués à partir de l'âge de 6 ans pour traiter l'énurésie fonctionnelle et l'hyperactivité avec déficit de l'attention (seconde intention). La clomipramine, la paroxétine et la sertraline font partie des traitements possibles des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) et des troubles anxieux de l'enfant et de l'adolescent.

✦ **Au cours de la grossesse ou de l'allaitement,** les ISRS sont recommandés dans la prise en charge de la dépression et de l'anxiété, mais toujours avec la plus grande prudence et pour une durée aussi brève que possible. Certains antidépresseurs (milnacipran, duloxétine, fluoxétine, IMAO) sont, en revanche, strictement contre-indiqués.

✦ **Chez les conducteurs de véhicule et les utilisateurs de machine** (effet sédatif, baisse de la vigilance), les sujets épileptiques (possibilité d'abaissement du seuil épileptogène), ainsi qu'en cas d'antécédent de pharmaco-dépendance, l'association avec l'alcool est proscrite.

✦ **Chez les patients souffrant de troubles bipolaires,** les antidépresseurs doivent impérativement être associés à un thymo-régulateur (lithium) afin d'éviter une inversion de l'humeur et un virage vers une phase maniaque.

Conduite à tenir en cas d'anesthésie

L'anesthésiste doit être informé si le patient est sous traitement antidépresseur IMAO ou tricycliques (TCA) avant toute anesthésie générale ou locale. Le traitement par iproniazide doit être interrompu 15 jours avant une anesthésie générale.

Conseils associés

Les règles hygiéno-diététiques constituent une aide précieuse dans la prise en charge du patient atteint de dépression. Le pharmacien peut ainsi lui transmettre des conseils qui contribueront à contrôler les signes dépressifs au quotidien. En effet, appliquer des règles d'hygiène de vie peut sensiblement réduire les symptômes d'une dépression légère [4,5].

Respecter certaines règles alimentaires

✦ **Certains aliments augmentent la production des neurotransmetteurs** (en particulier les monoamines comme la sérotonine, la noradrénaline ou la dopamine) en déficit chez la personne déprimée, par l'apport d'acides aminés permettant leur synthèse : tryptophane, tyrosine et phénylalanine, contenus dans les viandes blanches, le poulet, les flocons d'avoine…

Références

[1] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations. Octobre 2006. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf

[2] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Prise en charge d'un épisode dépressif isolé de l'adulte en ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique. Mai 2002. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_depression_2002_-_mel_2006_-recommandations._2006_12_27__16_20_34_967.pdf

[3] Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. Pharmacie clinique et thérapeutique. 4e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.

[4] Barthélémy S. L'accompagnement du patient dépressif à l'officine. Act Pharm. 2013;52:42-5.

[5] Konne C. La dépression : physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif. [Thèse de diplôme d'État de docteur en pharmacie]. Nancy: Faculté de pharmacie, Université de Lorraine; 2012.

✦ **D'autres comme l'avocat, les œufs ou le fromage apportent du tryptophane,** qui est métabolisé en sérotonine dans l'organisme. La sérotonine étant sécrétée le soir, il est recommandé de consommer ces aliments à ce moment. Cependant, ils demeurent déconseillés spécifiquement en cas de traitement par les IMAO. Des compléments alimentaires comme Tryptocalm® peuvent participer à cet apport de tryptophane.

✦ **D'autres apports** doivent être privilégiés :
- des protéines en cas de dénutrition, ce trouble étant très fréquent, en particulier chez la personne âgée ;
- des acides gras poly-insaturés comme les oméga 3 (non synthétisés dans l'organisme), qui permettent d'améliorer le contact entre les neuromédiateurs et leurs récepteurs en augmentant la fluidité, la qualité et l'intégrité des membranes cellulaires ;
- des glucides à faible index glycémique ;
- des légumineuses, des fruits et légumes frais ;
- des aliments riches en vitamine C ;
- des vitamines du groupe B (poisson, viande…) ;
- du magnésium (fruits secs, eaux minérales…).

✦ **En revanche, il doit être conseillé d'éviter** la caféine, le tabac et l'alcool.

✦ **Des règles simples** doivent être suivies :
- augmenter les prises alimentaires dans la journée en fractionnant les repas ;
- prendre ses repas à heures fixes ;
- accroître l'apport hydrique ;
- bien mastiquer les aliments.

Les ISRS doivent être pris pendant ou juste après le repas car leur biodisponibilité se trouve alors augmentée tandis qu'à l'inverse, les tricycliques sont plutôt administrés en dehors des repas.

Équilibrer le sommeil

✦ **La qualité du sommeil est importante** en cas de symptômes dépressifs. Favoriser une régularité dans le rythme du sommeil, ne pas lutter lorsque la fatigue se fait sentir, ou bannir tout excitant (café, thé, sodas, épices) le soir, est essentiel.

✦ **La pratique d'une technique de relaxation ou de méditation** (quelques minutes par jour) favorise également le sommeil et améliore l'efficacité du traitement médicamenteux.

Adopter une activité physique régulière

La pratique sportive a un impact non négligeable sur les symptômes de la dépression. Elle peut diminuer, entre autres, l'anxiété et les altérations cognitives.

De même, les troubles de l'humeur et du sommeil, ainsi que la perte d'estime de soi s'améliorent grandement avec une pratique sportive de 30 minutes par jour, trois à cinq jours par semaine. En effet, l'exercice physique augmenterait la concentration de certains neurotransmetteurs, notamment la sérotonine.

Pour que le patient adhère plus facilement à cette idée, il peut lui être conseillé de choisir une activité qui lui plaise vraiment et de se fixer, au début, des objectifs raisonnables.

Une pratique collective est recommandée car elle implique des rencontres avec d'autres personnes et lutte ainsi contre le repli sur soi.

Maintenir les liens sociaux

Un patient dépressif, qui risque de rencontrer des difficultés à s'adapter au monde extérieur a besoin de soutien. Pourtant, entretenir des liens sociaux devient compliqué pour la personne qui souffre d'une perte d'estime de soi. L'entourage doit être impliqué dans la pathologie.

La période de rémission est la plus propice pour entretenir des relations avec ses proches. En revanche, pendant les périodes de crises, le pharmacien doit conseiller au patient de se tourner vers un groupe de parole ou un thérapeute. Il existe également des associations de malades dont il peut donner les coordonnées.

Conseils en vue de favoriser l'observance

L'observance thérapeutique correspond à la façon dont un patient suit les prescriptions médicales et coopère à son traitement. Meilleure est l'observance, meilleures sont les réponses au traitement et les chances de rémission, et plus faibles sont les probabilités de rechute et de récidive.

Facteurs de non-observance

✦ **Facteurs liés à la maladie :** image négative de la dépression (témoignant d'une faiblesse ou perçue sans gravité).

✦ **Facteurs liés au traitement :** longue durée et complexité, délai d'efficacité, survenue d'effets secondaires.

✦ **Facteurs liés au patient :** méconnaissance de la maladie et du traitement, manque de confiance dans l'efficacité de ce dernier, peur de la dépendance.

✦ **Facteurs liés au manque de communication :** manque d'informations sur les risques, les effets secondaires et le délai d'action du traitement, mais aussi de consignes explicites et en quantité suffisante ; relation pauvre ou absente avec les professionnels de santé.

Facteurs clés de l'observance

Pour adhérer au traitement, le patient doit prendre conscience qu'il est l'acteur principal de sa maladie. Il doit accepter la prise en charge et être bien informé sur la dépression et les modalités de son traitement.

Retenir l'essentiel pour la pratique

Les antidépresseurs sont en règle générale associés aux approches psychothérapeutiques qui demeurent essentielles.

✦ **Les antidépresseurs de première intention** sont les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA). Les tricycliques font partie des traitements de la dépression les plus efficaces, mais sont également indiqués dans les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), les troubles du comportement, des conduites alimentaires, et dans certaines douleurs neuroleptiques. Le bupropion est uniquement indiqué dans l'aide au sevrage tabagique.

✦ **La mise en place du traitement** doit être progressive afin de limiter le risque suicidaire par levée d'inhibition et se faire éventuellement en milieu institutionnel.

✦ **La durée de traitement** doit être de six mois à un an. Il n'y a pas lieu de poursuivre le traitement plus de six mois après l'obtention de la rémission complète, sauf en cas d'antécédents d'épisodes dépressifs majeurs caractérisés, récurrents et rapprochés.

✦ **Le traitement ne doit pas être interrompu brutalement,** mais la posologie doit être diminuée progressivement pour éviter un syndrome de sevrage (diminution graduelle de 25 % de la dose par semaine sur quatre semaines).

✦ **Le risque majeur de l'utilisation des antidépresseurs** est la survenue d'effets cardiaques comme des troubles de la conduction, des arythmies ou une tachycardie. Les ISRS et IRSNA sont globalement mieux tolérés que les tricycliques car ils ne présentent pas d'effets anticholinergiques.

✦ **Afin d'éviter les interactions,** il n'est pas recommandé d'associer les antidépresseurs entre eux. La vigilance doit être de mise avec les autres médicaments sérotoninergiques (inhibiteurs de la monoamine oxydase, triptans…), les médicaments allongeant l'espace QT, de même que les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques.

✦ **Certains conseils** doivent être donnés au patient. Il est notamment nécessaire d'insister sur le fait que l'effet n'est pas immédiat et qu'une amélioration ne doit pas entraîner l'arrêt du traitement sans avis médical. Il est également recommandé de le prévenir du risque de rechute et de lui apprendre à repérer les signes de dépression.

Observance du traitement

Le pharmacien a un devoir d'aide au patient dépressif pour que celui-ci maintienne et améliore son observance. Pour cela, il doit lui apporter autant d'informations que possible sur les facteurs favorisant la dépression et sur les stratégies thérapeutiques impliquées. Les obstacles à l'observance, comme les craintes que peut ressentir le patient, doivent être abordés afin d'être surmontés.

Gestion des oublis

Si le patient oublie régulièrement de prendre ses médicaments, l'association de la prise à une tâche quotidienne (petit déjeuner, brossage des dents…) peut être conseillée par le pharmacien. De même, des aide-mémoire (montre, portable…) peuvent être utiles.

Le pilulier permet de visualiser le suivi des prises de médicaments durant la journée. Des boîtiers électroniques existent ; ils permettent d'enregistrer les dates et heures de prise des médicaments, et émettent une sonnerie pour les rappeler.

Le pharmacien peut également conseiller au patient d'impliquer ses proches dans sa thérapeutique afin de l'aider, par exemple en lui rappelant de prendre son traitement.

Liens avec les autres professionnels de santé

Le pharmacien est le dernier maillon de la chaîne de soins. C'est lui qui est en charge du contrôle des prescriptions et qui apporte des conseils au patient concernant son traitement.

S'il repère un oubli, une interaction ou une contre-indication, par exemple, il ne doit pas hésiter à contacter le prescripteur pour échanger avec lui et définir ensemble la meilleure stratégie à adopter dans l'intérêt du patient. Le pharmacien peut aussi, s'il le juge nécessaire, prendre contact avec lui pour l'informer de difficultés rencontrées (questions sur le traitement, anxiété, idées noires…).

Il doit également conseiller au patient de reprendre rendez-vous avec son médecin s'il se rend compte d'une évolution défavorable de sa pathologie et ce, malgré un traitement bien conduit, ou si l'observance ne paraît pas optimale.

Pour en savoir plus

- Académie nationale de pharmacie. www.acadpharm.org
- Allilaire JF. Les antidépresseurs, c'est bon pour la santé et la souplesse des neurones ! L'observatoire. 2008;8:3.
- Briffault X, Caria A, Finkelstein C et al. Chez l'adulte. La dépression. En savoir plus pour en sortir. Repérer les symptômes, connaître les traitements, savoir à qui s'adresser. Saint-Denis: Institut national de prévention et d'éducation à la santé (Inpes); 2007. http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1057.pdf
- Chan Chee C, Beck F, Sapinho D, Guilbert P (dir). La dépression en France. Enquête Anadep 2005. Saint-Denis : Institut national de prévention et d'éducation à la santé (Inpes); 2009. http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1210.pdf
- Comité pour la valorisation de l'acte officinal. www.cvao.org
- Meddispar. Ordre national des pharmaciens. www.meddispar.fr

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

Évaluez-vous !

Cette formation doit se faire progressivement. Chacun doit trouver le moyen qui lui correspond. Proposez cette formation aux membres de l'équipe officinale et à vos stagiaires. Un travail collégial peut aussi être réalisé lors de sessions de travail.

✦ **Évaluation diagnostique**

Étape 1 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points (1 point par réponse juste). Cette note vous renvoie à la grille d'appréciation.

Étape 2 – Améliorez vos connaissances en travaillant la formation dans ce module.

Étape 3 – Réévaluez-vous en vous attribuant une seconde note. Travailler à nouveau ce module jusqu'à l'obtention d'une note comprise entre 17 et 20 points.

Étape 4 – Laissez de côté ce module pendant quelques semaines, puis réévaluez-vous. Répétez une évaluation sur ce module deux ou trois fois par an.

✦ **Évaluation formative**

Étape 1 – Lisez et travaillez directement à votre rythme le module de formation.

Étape 2 – Répondez aux questions, puis attribuez-vous une note sur 20 points.

Étape 3 – Continuez dans le système travail/évaluation jusqu'à ce que votre appréciation soit maximale.

✦ **Sans évaluation**

Si les questions de la grille d'évaluation vous découragent, lisez et travaillez périodiquement et à votre rythme le module de formation, sans réaliser d'évaluation.

✦ **Règlement de la notation**

Chaque question est notée sur 1 point. Pour vous attribuer 1 point, il faut avoir répondu parfaitement aux questions. Si la réponse comporte 3 cases à cocher, il faut avoir coché les 3 cases pour s'attribuer 2 points : si vous n'en avez coché que 2, la note attribuée à cette question est 0.

Entre 18 et 20 points : vos connaissances sont excellentes.

Entre 16 et 18 points : vous avez de très bonnes connaissances, seules quelques améliorations sont nécessaires.

Entre 14 et 16 points : vos connaissances sont plutôt bonnes, vous pouvez les améliorer.

Entre 12 et 14 points : assez bien, mais vous pouvez faire mieux.

Entre 10 et 12 points : moyen, la formation vous apportera les compléments.

Entre 8 et 10 points : vos connaissances sont insuffisantes, la formation est nécessaire.

Entre 6 et 8 points : vous avez des lacunes importantes, travaillez.

Entre 0 et 6 points : très insuffisant, travaillez activement cette formation.

Nathalie NIEDERHOFFER[a]
Maître de conférence

Nelly ETIENNE-SELLOUM[a]
Maître de conférence, praticien hospitalier

Sébastien FAURE[b,*]
Professeur des Universités

[a]Faculté de pharmacie
74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch cedex, France

[b]UFR santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

1. Parmi les affirmations suivantes relatives aux indications et aux effets secondaires des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Le syndrome sérotoninergique est le plus souvent bénin et se traduit par une simple fièvre

B ☐ L'usage au long cours d'ISRS implique une décroissance posologique en cas d'arrêt du traitement afin d'éviter un syndrome de sevrage

C ☐ Les ISRS sont indiqués dans les états dépressifs caractérisés d'intensité légère ou moyenne en première intention, chez l'enfant âgé de moins de 15 ans

D ☐ Les ISRS sont plutôt recommandés en seconde intention après échec du traitement par tricycliques (TCA), évalué après quatre à huit semaines d'administration

E ☐ L'association ISRS et diurétiques potentialise le risque d'hypokaliémie

2. Parmi les propositions suivantes concernant les conseils à donner en cas de traitement par inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ L'alimentation enrichie en tyramine est déconseillée en cas de traitement par les IMAO

B ☐ Un délai d'une semaine est nécessaire pour passer de la fluoxétine à un IMAO afin d'éviter les effets indésirables

C ☐ Suite à l'arrêt d'un traitement par IMAO, un délai de deux semaines doit être respecté avant la consommation d'aliments riches en tyramine

D ☐ Si le respect des règles diététiques n'est pas optimal, des troubles tels que sueurs, palpitations et maux de tête peuvent apparaître

E ☐ Les antidépresseurs IMAO sont indiqués en première intention dans les épisodes dépressifs d'intensité moyenne à sévère

** Auteur correspondant.*
Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr (S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.09.021

3. Parmi les affirmations suivantes concernant le mécanisme d'action du lithium, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Il module l'activité de la phospholipase C, effecteur des récepteurs couplés aux protéines G
B ☐ Il inhibe l'inositol monophosphatase, nécessaire à la régénération des phospho-inositols
C ☐ Il inhibe l'inositol monophosphatase, nécessaire à la régénération des phospho-inositols *via* une augmentation de calcium intracytoplasmique
D ☐ S'agissant d'un cation, il mime les effets du sodium, s'accumule dans la cellule, favorisant une perte de potassium et donc une dépolarisation

4. Parmi les affirmations suivantes, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Dans la seconde phase du traitement par ISRS, le seuil de concentration de la sérotonine qui stimule l'autorécepteur est rapidement atteint (en raison de l'activité ISRS) ; ainsi, le neurone sérotoninergique est inhibé et libère moins de sérotonine dans la fente synaptique
B ☐ L'augmentation de 5HT s'explique, entre autres, par le blocage de l'activité de son transporteur spécifique, le transporteur de la sérotonine (SERT)
C ☐ Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) ont, au plan central, la même action que l'imipramine
D ☐ Sous l'action d'ISRS, l'action de la sérotonine sur tous les récepteurs est amplifiée, y compris sur les autorécepteurs présynaptiques somatodendritiques 5-HT_{1A}
E ☐ En seconde période de traitement par ISRS, les autorécepteurs trop stimulés finissent par être désensibilisés et les potentiels d'action commencent à être réémis par le neurone sérotoninergique, ce qui se traduit par une libération de la sérotonine au niveau des terminaisons axoniques

5. Parmi les affirmations suivantes relatives aux indications et aux effets secondaires des ISRS, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Le syndrome sérotoninergique est le plus souvent bénin et se traduit par une simple fièvre
B ☐ L'usage au long cours d'ISRS implique une décroissance posologique en cas d'arrêt du traitement afin d'éviter un syndrome de sevrage
C ☐ Les ISRS sont indiqués dans les états dépressifs caractérisés d'intensité légère ou moyenne en première intention, chez l'enfant âgé de moins de 15 ans
D ☐ Les IRSNA sont plutôt recommandés en seconde intention après échec du traitement par ISRS évalué après quatre à huit semaines d'administration
E ☐ L'association ISRS et diurétiques potentialise le risque d'hypokaliémie

6. Parmi les propositions suivantes, la(les)quelle(s) ne correspond(ent) pas au mécanisme d'action exploité actuellement pour traiter la dépression ?

A ☐ Inhibition du métabolisme de la sérotonine
B ☐ Inhibition de la recapture de la dopamine
C ☐ Blocage des récepteurs adrénergiques alpha-2 présynaptiques
D ☐ Blocage des transmissions cholinergiques
E ☐ Inhibition de la recapture de la noradrénaline

7. Parmi les affirmations suivantes concernant les ISRS, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Ce sont des antidépresseurs de deuxième génération
B ☐ Ils inhibent de manière sélective le transporteur de la noradrénaline (NET)
C ☐ Certains sont utilisables pour la prise en charge des troubles du comportement alimentaire
D ☐ La voie injectable n'est jamais utilisée
E ☐ Leur surdosage peut entraîner des troubles du rythme cardiaque

8. Parmi les propositions suivantes concernant les TCA, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ Ils sont recommandés pour la prise en charge de la dépression du sujet âgé
B ☐ Ils sont torsadogènes
C ☐ Un surdosage peut entraîner des convulsions
D ☐ Ils sont utilisables sans risque chez la femme enceinte
E ☐ Un surdosage peut entraîner un syndrome sérotoninergique

9. Quelles sont les associations médicamenteuses qu'il convient d'éviter ?

A ☐ Fluoxétine et venlafaxine
B ☐ Tramadol et iproniazide
C ☐ Tamoxifène et paroxétine
D ☐ Citalopram et sotalol
E ☐ Miansérine et zolmitriptan

10. Parmi les propositions suivantes concernant l'utilisation des antidépresseurs, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

A ☐ L'amitriptyline doit être administrée de préférence le soir
B ☐ Il convient de prévenir le patient du risque d'aggravation de l'état dépressif en début de traitement
C ☐ Les IMAO sont indiqués dans la prise en charge des douleurs neuropathiques
D ☐ Certains TCA sont indiqués dans le traitement de fond de la migraine
E ☐ L'arrêt brutal peut entraîner un syndrome de sevrage

11. En combien de temps, une réponse thérapeutique complète après instauration d'un antidépresseur peut-elle être observée ?

A ☐ Un à trois jours
B ☐ Deux à huit jours
C ☐ Une à trois semaines
D ☐ Deux à huit semaines
E ☐ Deux à huit mois

12. Parmi les médicaments suivants, le(s)quel(s) doi(ven)t être évité(s) avec l'escitalopram ?

A ☐ Cyamémazine
B ☐ Mizolastine

C ☐ Dompéridone
D ☐ Iproniazide
E ☐ Chloroquine

13. Dans quelle(s) situation(s) un syndrome de sevrage avec les antidépresseurs peut-il survenir ?
A ☐ En cas d'instauration trop rapide du rapidement
B ☐ En cas d'arrêt brutal
C ☐ En cas de traitement d'une durée trop longue
D ☐ En cas de traitement inefficace

14. Quelle durée minimale d'un traitement antidépresseur doit être respectée ?
A ☐ Une semaine
B ☐ Un mois
C ☐ Trois mois
D ☐ Six mois
E ☐ Un an

15. Parmi les antidépresseurs suivants, le(s)quel(s) génère(nt) des effets anticholinergiques ?
A ☐ Fluoxétine
B ☐ Paroxétine
C ☐ Citalopram
D ☐ Amitriptyline
E ☐ Iproniazide

16. Dans quelles indications des TCA peuvent-ils être employés ?
A ☐ Dépression d'intensité sévère
B ☐ Énurésie nocturne chez l'enfant
C ☐ Troubles du comportement
D ☐ Douleurs neurogènes
E ☐ Maladie d'Alzheimer

17. Parmi les antidépresseurs suivants, le(s)quel(s) est (sont) indiqué(s) chez l'enfant et l'adolescent ?
A ☐ Sertraline
B ☐ Amitriptyline
C ☐ Paroxétine
D ☐ Fluoxétine
E ☐ Iproniazide

18. L'extrait de millepertuis possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les épisodes dépressifs d'intensité faible et transitoire.
A ☐ Vrai
B ☐ Faux

19. Parmi les antidépresseurs suivants, le(s)quel(s) est (sont) contre-indiqué(s) au cours de la grossesse ?
A ☐ Milnacipran
B ☐ Duloxétine
C ☐ Fluoxétine
D ☐ Iproniazide
E ☐ Agomélatine

20. Parmi les signes suivants, le(s)quel(s) peu(ven)t apparaître lors d'un syndrome de sevrage aux antidépresseurs ?
A ☐ Irritabilité
B ☐ Anxiété
C ☐ Vertiges
D ☐ Troubles du sommeil
E ☐ Syndrome pseudo-grippal

Réponses au QCM

1B, D. De nombreux symptômes accompagnent le syndrome sérotoninergique tels que des effets d'ordres psychique (agitation, confusion, hypomanie, éventuellement coma), moteur (myoclonies, tremblements, hyperréflexie, hyperactivité), végétatif (hypo- ou hypertension, tachycardie, hyperthermie, sueurs, frissons) et digestif (diarrhées). Chez l'enfant, les antidépresseurs ne sont indiqués qu'en cas de dépression caractérisée.

2A, C, D. Le délai pour passer de la fluoxétine à un IMAO est de cinq semaines. Les IMAO sont réservés aux dépressions rebelles aux autres classes d'antidépresseurs.

3B, D. Le lithium n'a aucun effet sur les récepteurs couplés aux protéines G ou sur l'activité de la phospholipase C. S'il inhibe en effet l'inositol monophosphatase, cette inhibition n'est pas due à une modification de la concentration intracytoplasmique de calcium.

4B, C, D, E. Dans les 15 premiers jours de traitement par ISRS, le seuil de concentration de la sérotonine qui stimule l'autorécepteur est rapidement atteint (en raison de l'activité ISRS). Ainsi, le neurone sérotoninergique est inhibé et libère moins de sérotonine dans la fente synaptique.

5B, D. Le syndrome sérotoninergique est très grave et souvent mal méconnu. Il associe un ensemble de symptômes d'ordres digestif (diarrhées), végétatif (sueurs, dysrégulation thermique, hypo- ou hypertension), moteur (myoclonies, tremblements), neuropsychique (confusion, agitation, voire coma). Si les ISRS sont indiqués dans les états dépressifs d'intensité légère ou moyenne, ils sont contre-indiqués chez le sujet âgé de moins de 18 ans. L'association ISRS et diurétiques potentialise le risque d'hyponatrémie.

6D. Les effets anticholinergiques sont des effets indésirables des antidépresseurs tricycliques.

7A, C. La fluoxétine est indiquée dans la boulimie ; le citalopram est indiqué par voie injectable dans les épisodes dépressifs majeurs.

8C, E. Les effets atropiniques, cardiovasculaires et neuropsychiques rendent l'utilisation des tricycliques délicate chez le sujet âgé ; arythmogènes mais non torsadogènes ; les ISRS sont préférés chez la femme enceinte et allaitante.

9A, B, C, D. L'association de deux antidépresseurs n'est pas contre-indiquée, mais il est préférable d'associer un antidépresseur sérotoninergique avec un antidépresseur noradrénergique (par exemple, mirtazapine ou miansérine). Le tramadol et les IMAO sont contre-indiqués en association (risque de syndrome sérotoninergique). La paroxétine est un inhibiteur puissant du CYP2D6 responsable de la transformation du tamoxifène en métabolite actif (risque de perte d'efficacité). Le citalopram et le sotalol sont torsadogènes. L'association zolmitriptan et miansérine ne présente pas de risque de syndrome sérotoninergique.

10A, B, D, E. L'amitriptyline est sédative. Les tricycliques sont utilisables dans la migraine et les douleurs neuropathiques.

11D. La réponse thérapeutique complète d'un antidépresseur est généralement observée en deux à huit semaines.

12A, B, C, D, E. L'ensemble de ces médicaments doit être évité en raison du risque torsadogène.

13B. Un syndrome de sevrage survient en cas d'arrêt brutal de l'antidépresseur.

14D. Le traitement antidépresseur doit être poursuivi pendant six mois à un an.

15D. Les imipraminiques sont responsables de propriétés atropiniques.

16A, B, C, D. Les antidépresseurs ne sont pas utilisés pour traiter la maladie d'Alzheimer.

17B, D. Seuls l'amitriptyline et la fluoxétine disposent d'une AMM chez l'enfant.

18A. Le millepertuis n'est pas indiqué dans les épisodes caractérisés de dépression d'intensité modérée ou sévère.

19A, B, C, D. L'agomélatine n'est pas contre-indiquée chez la femme enceinte.

20A, B, C, D, E. De nombreux signes de sevrage peuvent apparaître lors d'un syndrome de sevrage, tels qu'une irritabilité, de l'anxiété, des vertiges, des troubles du sommeil, mais également une rhinorrhée, une myalgie, un malaise, des nausées, des vomissements, des diarrhées et des frissons.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

actualités pharmaceutiques

Le pharmacien, toujours en première ligne pour la prévention


© S. Faure

Sébastien FAURE
Professeur des Universités

UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

Octobre rose, vaccination antigrippale, "Moi(s) sans tabac", Journée mondiale contre le sida… Force est de constater que les pharmaciens sont toujours plus impliqués dans les diverses campagnes de promotion de santé publique[1]. Et avec quel succès ! À titre d'exemple, les manifestations d'Octobre rose contre le cancer du sein n'ont jamais rassemblé autant de participants et à l'occasion du "Moi(s) sans tabac", les kits de sevrage tabagique ont littéralement été dévalisés en quelques jours dans la plupart des officines.

Cela ne tient pas au hasard. Les officinaux ont toujours eu à cœur de s'investir pour la santé de leurs patients et clients, et ceux-ci le savent bien.

Ces actions ne sont pas rémunérées et les pharmaciens ne font pas la une des grands quotidiens nationaux ou des journaux télévisés. D'autres sont sur le devant de la scène. Qu'importe.

Ils démontrent une nouvelle fois, s'il en était besoin, qu'ils sont toujours présents aux côtés de leurs patients, qu'ils savent être aux rendez-vous des nobles causes, dans l'intérêt collectif.

Participer activement à ces actions de prévention revient à se positionner clairement comme un professionnel de santé à part entière, intégré dans l'ensemble de la chaîne de prise en charge des patients. Cette orientation conforte la direction prise depuis quelques années dans le mode de rémunération des officines, de plus en plus tourné vers de nouvelles missions et déconnecté du prix à la boîte.

Par ailleurs, il ne faut pas sous-estimer l'image que cette implication renvoie au patient, avec comme conséquence directe la fidélisation des clients, moins nomades et plus attachés à leur pharmacie, ce qui à terme permet bien d'apporter une valorisation à l'officine. Finalement, la satisfaction et la reconnaissance des patients n'ont pas de prix pour un professionnel de santé.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

[1] Le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm) met à la disposition des pharmaciens d'officine une sélection d'outils pour les aider à s'impliquer dans la prévention, notamment dans le cadre de ces grandes campagnes. www.cespharm.fr

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.020

actualités pharmaceutiques



© 2016 Elsevier Masson SAS, société par actions simplifiée à associé unique, au capital de 47 275 384 euros • Siège social : 65, rue Camille-Desmoulins, 92130 Issy-les-Moulineaux • RCS Nanterre B 542 037 031 • Standard : 01 71 16 55 00 • Tél. : composer le 01 71 16 suivi des quatre chiffres de votre correspondant.

Actualités pharmaceutiques
(10 nos/an + 4 carnets de formation)
• Abonnements individuels
Particuliers : 238 €
• Étudiants (sur justificatif) : 110 €
• Abonnements institutionnels
France : 300 € / UE + Suisse : 381 €
Reste du monde : 381 €
• Prix de vente au numéro : 33 €

Imprimé par : Jouve 53101 Mayenne.

Commission paritaire : n° 1017 T 81121

ISSN : 0515-3700

Dépôt légal : à parution

Indexation
Revue indexée sur Science Direct, Scopus

Initiative

Pratiques éducatives des pharmaciens d'officine, retour d'expériences

La participation des pharmaciens d'officine à l'éducation thérapeutique du patient reste encore assez méconnue. Les expériences de terrain méritent d'être rapportées afin d'accompagner ceux qui souhaiteraient s'y impliquer.

La loi Hôpital, patients, santé et territoires (HPST) [1] a ouvert la possibilité aux pharmaciens d'officine de participer à des programmes d'éducation thérapeutique du patient (ETP). Certains ont déjà franchi le cap en élaborant ce type de projet ou en y participant. Leurs expériences permettent de mieux comprendre les freins et les leviers présidant à leur déploiement.

Un programme coordonné impliquant 13 pharmacies

Le programme Etoppia (ETP à l'officine pour les patients en post-infarctus en Anjou) a été autorisé et validé en 2011 par la signature d'une convention avec l'Agence régionale de santé (ARS) qui a octroyé des budgets pérennes aux pharmacies impliquées, soit une enveloppe de 250 euros par patient.

En 2013, les pharmaciens issus de 13 officines ont été formés à l'ETP et ont participé à la structuration du programme, comprenant une analyse des besoins des patients ainsi que la mise au point de conducteurs pour le diagnostic éducatif et les sept séances individuelles, et d'outils d'animation.

À ce jour, 79 patients ont été inclus dans le programme Etoppia. Le principal frein à son déploiement a été un défaut d'implication des médecins, pourtant informés, lors de l'élaboration du projet.

La coordination et la structuration du programme ont été indispensables pour établir un lien sur le terrain avec les pharmaciens pour qui le bilan est très positif. Ils sont satisfaits d'y avoir participé et souhaiteraient poursuivre cette prise en charge dans leur officine. Ils ont le sentiment que ces entretiens ont amélioré les connaissances des patients et ont donc été bénéfiques pour leur santé [2].



© BSIP/B. Boissonnet

Les professionnels présentent le même enthousiasme, la même volonté de rendre service à leurs patients et de promouvoir la profession dans son cœur de métier.

Ce programme sera reconduit dans des conditions proches dans un premier temps, en élargissant les critères d'inclusion, en développant les séances collectives et en en ajoutant une concernant la gestion du stress. Dans un second temps, il sera ouvert aux médecins et infirmiers diplômés d'États (IDE) selon des modalités qui restent à définir. Un budget de coordination est prévu. L'ensemble est soutenu financièrement par l'ARS Pays de la Loire.

L'Union régionale des professionnels de santé (URPS) Pharmaciens des Pays de la Loire propose également une formation validante de 40 heures à l'ETP à l'ensemble des pharmaciens de la région, en partenariat avec l'URPS Infirmiers libéraux.

Un programme intégrant quatre pharmaciens

Le réseau Codiab Kalon'IC de Lorient (56) est un programme consacré au diabète, à l'insuffisance cardiaque et au haut risque cardiovasculaire qui a intégré quatre pharmaciens en leur proposant une formation de 40 heures.

Le pharmacien ayant validé ces heures de formation est un acteur d'inclusion des patients. Il pratique un entretien de bilan éducatif partagé, cherchant à cerner les besoins de son interlocuteur en termes de connaissances et pratiques sur différents thèmes : diététique, activité physique, pathologie et traitements, suivi des médicaments antivitamine K (AVK) et anticoagulants oraux directs (AOD), ce qui motivera le patient à suivre ce plan.

Le pharmacien est rémunéré 40 euros pour l'entretien et 15 euros pour la constitution du dossier. Il doit répondre à un questionnaire et résumer l'échange, mais aussi faire signer au patient des feuilles d'adhésion et d'information. Le patient est ensuite contacté par le réseau qui lui propose des dates de rendez-vous ou d'ateliers selon le plan partagé dont le pharmacien et le médecin reçoivent une synthèse.

Les officinaux se heurtent à certaines difficultés telles que la formation des équipes à la prise de rendez-vous. Le temps dévolu à ces entretiens peut aussi constituer un frein par rapport à la rémunération prévue. Cependant, la pratique de l'entretien motivationnel, qui peut être expliquée aux équipes, est clairement un plus pour les officines qui, de cette façon, nouent un lien particulier avec les patients.

Le réseau Codiab Kalon'IC envisage, entre autres, de créer une plateforme ETP et un atelier observance dont l'animateur sera un pharmacien.

Mais pourquoi seulement quatre pharmaciens sont-ils partie prenante de ce programme ? Le manque d'accompagnement post-formation et de lien avec le réseau semblent être les raisons essentielles. Les infirmiers,

de leur côté, sont historiquement très largement représentés.

Des programmes reposant sur un seul pharmacien

Les programmes impliquant un seul pharmacien sont plus nombreux. Pour exemple, Philippe Grandon, pharmacien à Nozay (44), s'intéresse à l'ETP depuis 2006, date à laquelle il a intégré le réseau Asthme 44. En 2009, il a suivi ses premiers cours d'ETP à l'Instance régionale d'éducation et de promotion de la santé (Ireps) de Nantes, auprès de l'Institut de perfectionnement en communication et éducation médicales (Ipcem), puis à la Faculté de Nantes (respectivement, 40, 16 et 42 heures). Depuis, il pratique cette activité au sein de structures coordonnées d'éducation thérapeutique "maladies chroniques" (asthme, diabète, pathologies artérielles). Il anime ou est référent d'ateliers asthme pour les parents de jeunes enfants asthmatiques. Il a également été formateur dans le cadre des 40 heures de formation obligatoire pour pratiquer l'éducation thérapeutique où chaque représentant d'une spécialité présentait les outils et les approches spécifiques à chaque pathologie. Il est également intervenu à Tours (35) sur la partie médicament de l'ETP diabète.

Pourtant, au niveau de son officine, Philippe Grandon n'a pas réussi à organiser une coordination autour de l'éducation thérapeutique. L'intérêt lui semble pourtant évident : il s'agit d'une révolution des pratiques de conseil aux patients, permettant un positionnement différent du soignant et du soigné, le patient étant au centre du parcours de soins.

Son retour d'expérience : pas de structures et pas de rémunération, mais une culture de l'approche thérapeutique au sein de son équipe (dix personnes), un regard différent, des rendez-vous pour les enfants asthmatiques qui durent parfois une heure sans compensation (non éligibles aux entretiens pharmaceutiques) et impactent l'organisation de l'officine. Pour lui, il n'y a pas d'avenir de l'ETP sans qu'une rémunération de la coordination entre professionnels de santé soit mise en place.

Une association dynamique déployée par un médecin et un pharmacien

François Marcus a commencé à s'intéresser à la pluridisciplinarité lors de réunions organisées par Gilles Rosch, un des médecins généralistes du village de Villers-Outréaux (59), illustrant que toutes les professions médicales et paramédicales apportaient chacune des compétences spécifiques.

L'ETP a été un moyen de fédérer 17 professionnels. Comme pour chaque projet d'ETP de ville, la recherche d'indemnisation du temps passé a été complexe.

Depuis 2015, l'association organise deux sessions par an de cinq ateliers diabète de deux heures et demie. Un professionnel représente le fil rouge, les animateurs changeant à chaque atelier, tous étant capables d'intervenir quel que soit le sujet. Grâce à cette dynamique de groupe, un pôle de santé a été créé, et un projet déposé à l'ARS, puis accepté. L'informatique partagée a récemment été mise en place.

La prochaine étape est la création d'une société interprofessionnelle de soins ambulatoires (Sisa) et une implication dans des parcours de santé des personnes âgées en risque de perte d'autonomie (Paerpa) suite à la formation d'une partie des membres de l'association.

Pour François Marcus, les pharmaciens possèdent les compétences mais ne sont pas assez reconnus. L'ETP a permis une formalisation aboutie des actes de l'officinal et son incorporation dans une équipe dont il ne faut absolument pas qu'il soit exclu. Le modèle économique est assez simple : le temps passé par le professionnel de santé qui améliore la santé du patient, et contribue également à diminuer la quantité de médicaments dispensés, est compensé par une indemnisation des temps d'élaboration des bilans éducatifs partagés (BEP), des ateliers, et des évaluations partagées. Le retour de la part des patients est très positif.

Ouverture d'une plateforme ETP

Marine Rossignol est coordinatrice de la plateforme ETP du territoire de Vannes/Ploërmel/Malestroit (56) créée en mai 2016. L'hôpital de Vannes dispose d'une unité transversale d'éducation thérapeutique (UTET) qui coordonne déjà des programmes d'ETP. Aussi la plateforme soutient-elle plutôt des programmes élaborés par des professionnels de santé libéraux et des hôpitaux locaux.

Son rôle consiste à accompagner les professionnels de santé dans l'écriture, la demande d'autorisation, l'évaluation et le recrutement des patients.

Deux programmes ont intégré des pharmaciens d'officine : à Auray pour la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et à La Roche Bernard pour les AVK.

Perspectives

Un jeune pharmacien, Laurent Montreuil avait comme objectif, dans le cadre de son mémoire de fin de master de santé publique, d'explorer les représentations de pharmaciens concernant l'éducation thérapeutique et l'éducation pour la santé, et les liens qui peuvent être établis entre éducation, pharmacie et économie de l'officine. Cette étude qualitative a nécessité l'analyse de quatorze entretiens semi-directifs réalisés auprès de pharmaciens maîtres de stage ou membres d'un groupement.

Même si chaque expérience est forcément unique, il ressort toutefois de ce travail que les pharmaciens ont besoin de soutien pour l'élaboration de ces programmes, de ressources comme les réseaux par exemple ou les URPS, et de professionnels hospitaliers locaux motivés.

Il apparaît que l'ensemble des professionnels rencontrés, quelle que soit la génération, présente le même enthousiasme, la même volonté de rendre service à ses patients et de promouvoir la profession dans son cœur de métier. Les freins à l'ETP à l'officine sont essentiellement un manque de temps, de moyens, de communication avec les autres professions, ou encore l'histoire locale ou régionale. Le coût de l'organisation est important. L'exemple angevin montre qu'une organisation strictement libérale permet une meilleure indemnisation des professionnels de santé.

Catherine Leyrissoux
Pharmacien
phaleyr@gmail.com

Références

[1] Loi n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires. Journal Officiel de la République française du 22 juillet 2009.

[2] Vandangeon M. Évaluation annuelle d'un programme d'éduction thérapeutique du patient post-infarctus à l'officine : le programme Etoppia. [Thèse pour le diplôme d'État de docteur en pharmacie]. Angers : Faculté de pharmacie, Université d'Angers. 2016.

69e Congrès national des pharmaciens

Les officinaux en ordre de marche

En pleine préparation du projet de loi de la sécurité sociale (PLFSS) 2017, à la veille de l'ouverture des négociations de la convention 2017-2022 avec l'assurance maladie et à six mois des élections présidentielles, la tenue du Congrès national des pharmaciens, à Nantes (44) les 22 et 23 octobre 2016, était stratégique.

La rémunération des officinaux repose à 53 % sur des honoraires (issus de la convention 2012-2017) mais Philippe Gaertner, président de la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France (FSPF) a dit viser une deuxième étape : poursuivre la déconnection de la rémunération d'avec le prix des médicaments, même si une part de marge subsistera.

Les biosimilaires et la vaccination sont deux autres sujets clés du PLFSS. Les pharmaciens, officinaux comme leurs confrères hospitaliers ont un rôle majeur à jouer pour concrétiser les économies potentielles du marché (d'avenir) des biosimilaires. La FSPF formule à ce sujet plusieurs demandes : le même rôle pour les hospitaliers et les officinaux, l'autorisation pour le pharmacien de substituer à l'initiation du traitement et une égalité de rémunération entre biosimilaires et princeps. Quant à la vaccination, il s'agit « *non d'agir contre médecins ou infirmiers* », mais de contribuer à « *inverser la courbe du taux de couverture vaccinale, qui ne cesse de baisser* ».

La négociation de la convention 2017-2022 est un autre chantier important, à un moment où « *la pression exercée sur la filière du médicament est devenue insupportable pour la répartition et l'officine, qui sont les seules entreprises devant faire face à une évolution négative de leur chiffre d'affaires* ». Philippe Besset, vice-président de la FSPF, a noté que la convention précédente avait, « *dans le contexte très négatif des baisses de prix* », contribué à « *la promotion du générique, des entretiens pharmaceutiques et à l'évolution de notre rémunération, avec la reconnaissance du pharmacien d'officine comme prestataire de services* ».



© Miguel Medina

Nicolas Revel, le directeur de la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), a déclaré, pour sa part, souhaiter « *définir un nouveau modèle pour restabiliser et assurer l'attractivité du métier de pharmacien* », ce qui suppose de « *désensibiliser l'économie officinale des effets secondaires des baisses de prix, et replacer au centre ce qu'est le métier de pharmacien : un chef d'entreprise et un professionnel de santé* ».

Pour conclure, Philippe Gaertner a expliqué voir dans les élections présidentielles de 2017 l'occasion de rappeler le rôle du pharmacien, « *souvent dernier rempart contre la désertification des territoires* », de valoriser le service de proximité rendu par l'officine et de réaffirmer que les trois piliers de l'exercice officinal – monopole, répartition territoriale, propriété de l'officine – visent d'abord à l'intérêt du patient.

Alain NOËL

Vaccination des professionnels de santé

Dans un avis relatif aux obligations vaccinales des professionnels de santé[1], le Haut Conseil de la Santé publique (HCSP) recommande la suppression de l'obligation concernant le tétanos. Les vaccinations contre la diphtérie et la poliomyélite seraient fortement recommandées, tout comme celle contre la grippe (obligatoire en cas de pandémie). La suppression de l'obligation vaccinale contre la typhoïde est aussi envisagée. Enfin, la vaccination contre le virus de l'hépatite B resterait obligatoire pour les professions médicales, pharmaceutiques et paramédicales, et les étudiants de ces filières. **E.D.**

[1] www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=577

Prix Éditorial 2016

Prix 2016 du meilleur article de formation pour les pharmaciens



Actualités pharmaceutiques a reçu, le 17 novembre dernier dans les salons de à l'Automobile Club de France, à Paris, le Prix 2016 du meilleur article de formation pour les pharmaciens du Syndicat de la presse et des éditions des professionnels de santé (Speps).

C'est le dossier *Prise en charge des patients en situation de handicap à l'officine,* rédigé par Aurélie Rapin et coordonné par Sébastien Faure, qui a ainsi été récompensé [1]. Celui-ci rend compte de la nécessité, pour tous les membres de l'équipe officinale, d'être en mesure d'accueillir les patients avec la même exigence de qualité quels qu'ils soient. Au-delà du processus de mise aux normes des officines qui vise à permettre aux personnes en situation de handicap d'y entrer et d'y circuler aisément, c'est l'accès aux soins de ces dernières qui est en jeu. Quel que soit le handicap des clients de la pharmacie (moteur, visuel, auditif, cognitif…), la prise en charge doit être adaptée. Des outils sont disponibles et l'agencement de l'officine doit prendre en compte ces spécificités, mais c'est d'abord le savoir être qui importe pour établir un échange de qualité, garant notamment de la bonne observance.

Élisa DERRIEN

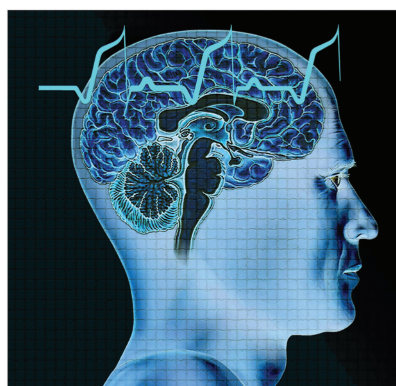
Référence

[1] Faure S. Prise en charge des patients en situation de handicap à l'officine. Act Pharm. 2016;556:17-27.

Enquête

L'épilepsie, encore méconnue

L'épilepsie touche aujourd'hui près de 600 000 patients en France. Pourtant, selon un sondage Odoxa réalisé pour la Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie (FFRE), les connaissances des Français sur cette maladie peinent à évoluer.


© Fotolia.com/Henrie

En tout, 63 % des interviewés disent la connaître très mal ou assez mal. Ainsi, seuls 29 % savent qu'il s'agit d'une maladie du cerveau quand 50 % évoquent une affection nerveuse, 2 % une maladie mentale et 16 % n'en n'ont aucune idée. Pour 21 %, l'épilepsie est incurable alors que pour 52 % des personnes interrogées, elle se soigne grâce aux médecines parallèles. Concernant les manifestations de la maladie, on retient d'abord les plus spectaculaires – la crise généralisée (72 %) ou les états de profonde confusion et agitation (47 %) – avant d'évoquer les plus réalistes, c'est-à-dire une absence ou une perte de conscience de quelques secondes (30 %). Même constat concernant les éléments déclencheurs, méconnus, et les opinions concernant ce qu'un patient épileptique peut ou ne peut faire : il lui est impossible, pour 70 %, d'exercer n'importe quel métier, pour 45 %, de conduire une voiture ou encore, pour 10 %, de faire du sport. Or, ces idées fausses favorisent la discrimination : un Français sur deux conseillerait aux personnes épileptiques de cacher leur “état”.

Des progrès restent donc à faire pour que l'épilepsie soit une maladie comme les autres, que les informations la concernant soient largement diffusées et que sa prise en charge soit à la hauteur de l'enjeu. Aussi les acteurs de la filière (sociétés savantes, fédérations de neurologues et neuropédiatres…) réclament-ils la mise en place d'un schéma d'organisation des soins approprié.

Élisa DERRIEN

Pour en savoir plus

www.fondation-epilepsie.fr/

Femmes et risque cardiovasculaire

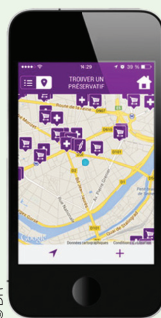
La pathologie cardiovasculaire est la principale cause de mortalité et de morbidité dans la population féminine, notamment après la ménopause, puisqu'elle serait à l'origine de 42 % des décès chez les femmes européennes par infarctus du myocarde (20 %), accident vasculaire cérébral (15 %) et autres pathologies vasculaires (10 %). Pour l'Académie nationale de médecine[1], la prise en compte de cet enjeu de santé publique spécifique est nécessaire. Elle réclame que des mesures de prévention soient plus largement diffusées et des actions de dépistage mieux organisées. Des études thérapeutiques, comportant des effectifs conséquents, doivent également être mises en œuvre, en particulier dans les domaines de la maladie coronaire et de l'insuffisance cardiaque, et la recherche de nouveaux contraceptifs. **E.D.**

[1] Académie nationale de médecine. Pathologie cardiovasculaire et sexe féminin. 18 octobre 2016.

L'appli du mois

TUP ou Trouver un préservatif, outil de géolocalisation

L'application TUP (Trouver un préservatif) permet de géolocaliser et d'identifier les points de vente de préservatifs masculins les plus proches (pharmacies, distributeurs automatiques, bureaux de tabac, supermarchés…).


© DR

Elle propose aussi un certain nombre de conseils pratiques (précautions avant utilisation, modalités d'utilisation et de conservation, contre-indications d'utilisation, conduite à tenir en cas de rupture…). Elle permet également de trouver l'adresse des centres de dépistage situés à proximité.

Disponible sur l'App-store et Googleplay, TUP est une application proposée par HF Prévention en collaboration avec MSD France et parrainée par Marina Carrère d'Encausse, médecin échographiste.

Une application simple, pratique, intuitive et utile.

Sébastien FAURE

[1] www.trouverunpreservatif.fr

Affection de longue durée

La prise en charge à 100 % n'empêche pas le reste à charge

Une étude de l'Observatoire des restes à charge en santé, constitué par le Collectif interassociatif sur la santé (CISS), confirme un taux de prise en charge des dépenses de santé par l'Assurance maladie plus élevé pour les patients relevant du régime ALD (affection de longue durée) que pour les autres (88 contre 63 %) [1].

Le reste à charge, en moyenne de 752 euros, est en grande partie couvert par les assurances complémentaires (36 à 88 %).

Le CISS s'inquiète cependant du fait que 10 % des patients en ALD ont un reste à charge moyen de 1 700 euros (concernant des soins qui ne sont pas nécessairement en lien avec leur pathologie). Ces frais peuvent être difficiles à assumer pour des personnes dont les ressources financières sont souvent fragilisées par la maladie. Le CISS note, par ailleurs, que « *le système ALD apparaît complexe aux yeux de beaucoup de patients qui ne savent pas avec précision ce qui fait l'objet d'une prise en charge à 100 % ou pas* ».

Martine PICHET

www.jim.fr

Référence

[1] Collectif interassociatif sur la santé (CISS). Santé : les frais cachés dans les affections de longue durée. Conférence débat du 25 octobre 2016. www.leciss.org

Médicaments

Nouveaux médicaments

Estring®
Premier anneau vaginal d'estradiol

Estring® est un nouveau traitement hormonal substitutif (THS) estrogénique indiqué dans le traitement de la vaginite atrophique (due à un déficit en estrogènes) chez la femme ménopausée. Il s'agit d'un anneau en silicone délivrant 7,5 µg/24 h de 17 β-estradiol, ce qui permet de pallier la perte de production d'estrogènes chez les femmes ménopausées et d'en soulager les symptômes. Estring® agit localement en restaurant le pH vaginal, mais élimine ou atténue également les signes du déficit urogénital en estrogènes après la ménopause. Cet anneau siliconé à diffusion vaginale est inséré par la patiente elle-même pour une période de 90 jours, au terme de laquelle elle retire le dispositif pour le remplacer par un nouvel anneau. Il convient de respecter la durée maximale de traitement sans interruption qui est de deux ans.

Estring® n'est pas indiqué chez les patientes nécessitant une administration d'estrogène active par voie systémique ou en prévention de l'ostéoporose. Le traitement doit être stoppé en cas de gêne persistante ou sévère de l'anneau mais aussi en cas de signes d'ulcération ou d'inflammation sévère témoignant d'une vaginite atrophique ne répondant au système de diffusion vaginale.

Laboratoire : Pfizer France.
Liste II – non remboursé.
Présentation : Estring® 2 mg système de diffusion vaginale, boîte d'un sachet, CIP 34009 275 66189.

Xultophy®
Première association fixe d'insuline basale et d'analogue du GLP-1 en une injection quotidienne

Xultophy® est une association d'insuline basale ou longue durée d'action, l'insuline dégludec, et d'un analogue du GLP-1 *(Glucagon-like peptide-1* ou incrétinomimétique), le liraglutide. Il est indiqué chez l'adulte dans le traitement du diabète de type 2 lorsque les antidiabétiques oraux seuls ou associés à un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou à une insuline basale ne permettent pas un contrôle glycémique convenable.

Cette solution injectable se présente sous la forme d'un stylo prérempli multidose jetable pouvant délivrer une à 50 doses unitaires par jour. En effet, Xultophy® s'administre une seule fois par jour, toujours au même moment de la journée, au niveau de la cuisse, du haut du bras ou de l'abdomen. Un intervalle de huit heures minimum est indispensable entre deux administrations. La dose s'ajuste en fonction de la glycémie à jeun sans dépasser 50 doses unitaires, ce qui correspond à 50 unités d'insuline dégludec et 1,8 mg de liraglutide.

La prescription initiale de ce médicament est réservée aux spécialistes en endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques ou médecine interne, mais le renouvellement n'est pas restreint.

Laboratoire : Novo Nordisk.
Liste I – Remboursement : 65 %.
Présentation : Xultophy® solution injectable sous-cutanée (SC) 100 UI/mL + 3,6 mg/mL, boîte de cinq stylos préremplis de 3 mL, CIP 34009 300 185 1 4.
Service médical rendu (SMR) : important.
Amélioration du SMR (ASMR) : inexistant – V.

Nouveau groupe générique inscrit au Répertoire officiel	
Princeps	**Molécule(s) ou associations de principes actifs**
Zonegran® 25 mg – 50 mg – 100 mg, gélule	Zonisamide 25 mg – 50 mg – 100 mg, gélule

Zerbaxa®
Nouvelle association fixe de deux antibiotiques

Zerbaxa® est une nouvelle association fixe de deux antibiotiques, le ceftolozane, nouvelle céphalosporine de 3e génération (C3G) et le tazobactam, inhibiteur des bêta-lactamases. Ces deux antibiotiques associés confèrent une activité bactéricide élargie à certaines entérobactéries productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE). Zerbaxa® est ainsi indiqué chez l'adulte dans le traitement des infections intra-abdominales et urinaires compliquées mais aussi des pyélonéphrites aiguës. Chaque flacon à usage unique délivre 1 g de ceftolozane et 0,5 g de tazobactam, et s'administre en perfusion intraveineuse sur une durée d'une heure. Le flacon se reconstitue au moyen de 10 mL de solvant (eau ppi ou solution injectable de chlorure de sodium [NaCl] 0,9 %). Une fois la solution reconstituée, elle doit être transférée dans une poche pour en effectuer la perfusion, avec une poche de NaCl 0,9 % ou du glucose 5 %. La dose recommandée injectable s'ajuste selon la fonction rénale des patients. Ce médicament est soumis à prescription hospitalière et agréé seulement aux collectivités.

Laboratoire : MSF France.
Liste I – Agréé aux collectivités.
Présentation : Zerbaxa® 1 g/0,5 g poudre pour solution à diluer pour perfusion, boîte de 10 flacons de 20 mL, CIP 34009 300 36 235.

Informations

Abilify®
Présentation en solution buvable

L'antipsychotique Abilify® est désormais disponible en solution buvable dosée à 1 mg/mL d'aripiprazole, s'ajoutant aux autres présentations en comprimés et comprimés orodispersibles. Il se présente en flacon fourni avec un système doseur gradué ainsi qu'un bouchon doseur gradué à 2 mL et doit s'utiliser dans les six mois suivant l'ouverture. Cette forme galénique s'adresse à l'adolescent de 13 ans ou plus pour le traitement des épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires de type I. Cette nouvelle présentation répond au schéma posologique recommandé pour l'adolescent d'une dose initiale de 2 mg d'aripiprazole pendant deux jours, puis 5 mg pendant les deux jours suivants avant d'atteindre la posologie usuelle de 10 mg par jour. Cette forme buvable constitue également une alternative aux comprimés pour les personnes éprouvant des difficultés à avaler ces derniers.

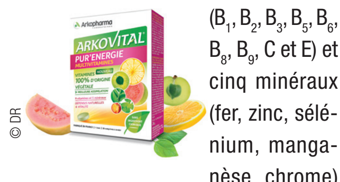
Innovair® et Innovair Nexthaler®
Nouveau dosage fort

Deux nouvelles présentations d'Innovair® et d'Innovair Nexthaler® dosées à 200/6 µg de béclométhasone/formotérol sont désormais disponibles. Deux fois plus dosées en béclométhasone que les formes existantes, elles sont indiquées dans le traitement continu de l'asthme persistant chez l'adulte dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur β_2 agoniste de longue durée d'action est justifiée. À la différence de ceux déjà commercialisés à 100/6 µg/dose, ces nouveaux dosages ne sont pas indiqués dans le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). La posologie recommandée est de deux inhalations deux fois par jour, correspondant à la dose maximale journalière.

Conseils/médication familiale

Arkovital® pur'énergie
Multivitamines 100 % d'origine végétale

Arkovital® pur'énergie est une synergie de vitamines et de minéraux issus d'actifs de plantes et de fruits, qui, naturels, garantissent une meilleure assimilation par l'organisme. Cette association de neuf vitamines



© DR

(B_1, B_2, B_3, B_5, B_6, B_8, B_9, C et E) et cinq minéraux (fer, zinc, sélénium, manganèse, chrome) permet de combiner trois actions complémentaires en réduisant la fatigue physique et intellectuelle, puis en augmentant la résistance et les défenses naturelles tout en préservant la santé par l'administration de bons nutriments. Ces vitamines et minéraux proviennent de différentes sources : des fruits d'amla, arbre indien tropical, riche en vitamines B, C et chrome ; de goyave riche en sélénium, cuivre, vitamine C et B_6 ; de basilic sacré enrichi en vitamines B, E, fer et zinc ; de citron riche en cuivre ; de feuilles de curry naturellement composées en sélénium et vitamines B ; enfin, de fruits d'acérola riche en vitamine C. Garanti sans ajout de vitamines artificielles, d'ingrédients chimiques et dépourvu d'édulcorant, ce multivitaminé s'adresse aux femmes enceintes, allaitantes et à toute personne dès 6 ans, en prévention des maux hivernaux, en récupération, en convalescence, en accompagnement de régime ou durant toute autre étape clé. La posologie recommandée est la prise d'un comprimé le matin au petit déjeuner en cure ponctuelle ou en continu.

Laboratoire : Arkopharma.
Non listé – non remboursé.
Présentation : Arkovital® pur'énergie, boîte de 30 comprimés, CIP 3401560170542, prix de vente conseillé 15 €.

Oropolis® cœur liquide gelée royale

Gamme à base d'actifs naturels

Le laboratoire Médiflor développe sa gamme naturelle Oropolis® riche en propolis, aux vertus adoucissantes pour la gorge et constituant notamment un excellent bouclier contre les agressions quotidiennes : pollution, froid, surmenage vocal, etc. Déjà pourvue de pastilles adoucissantes, d'un sirop et d'un spray pour la gorge, cette gamme se dote désormais d'Oropolis® cœur liquide gelée royale associant deux alliées de la ruche : la propolis et la gelée royale. Cette nouveauté présente une technologie spécifique composée d'une coque adoucissante pour la gorge et d'un cœur liquide concentré en propolis et en gelée royale, qui, une fois libérés, tapissent la gorge.



© DR

Ces pastilles au goût citron s'adressent à tous dès l'âge de 6 ans mais sont bien entendu déconseillées aux personnes allergiques aux produits de la ruche. La posologie est d'une pastille à sucer sans la croquer jusqu'à quatre à cinq fois par jour.

Laboratoire : Médiflor.
Non listé-non remboursé.
Présentation : Oropolis® cœur liquide gelée royale, boîte de 16 pastilles, ACL 2152493.

Dispositifs médicaux

Thuasne® Manuaction

Orthèse souple de poignet



© DR

Le laboratoire Thuasne propose une nouvelle orthèse Manuaction à immobilisation modérée et évolutive indiquée dans les cas d'arthrose débutante, de traumatologie ou d'inflammation du poignet. Cette orthèse est conçue pour les sportifs en reprise d'activité, les patients souffrant de troubles aigus et/ou chroniques comme l'arthrose, les tendinites ou les traumatismes légers, mais aussi les personnes recherchant un maintien sans immobilisation stricte. Disponible en six tailles, elle se compose d'un insert en silicone au niveau du condyle ulnaire, d'une ouverture sans revers au niveau du pouce, ainsi que d'une sangle amovible et élastique. Son tricotage anatomique lui confère un vrai confort à l'utilisation.

Laboratoire : Thuasne.
Classe I.
Présentations : Thuasne® Manuaction, boîte d'une unité.
T. 1 : main droite (EAN 34010 6010814 4), main gauche (EAN 34010 6010807 6).
T. 2 : main droite (EAN 34010 6010816 8), main gauche (EAN 34010 6010808 3).
T. 3 : main droite (EAN 34010 6010817 5), main gauche (EAN 34010 6010810 6).
T. 4 : main droite (EAN 34010 6010818 2), main gauche (EAN 34010 6010811 3).
T. 5 : main droite (EAN 34010 6010819 9), main gauche (EAN 34010 6010812 0).
T. 6 : main droite (EAN 34010 6010820 5), main gauche (EAN 34010 6010813 7).

Parapharmacie

Caudalie® Resvératrol LIFT crème cachemire

Soin anti-âge



© DR

Le laboratoire Caudalie a lancé un nouveau soin anti-âge s'intégrant dans la gamme Resvératrol LIFT : la crème cachemire Resvératrol LIFT.

Cette crème apporte une nutrition intense, liftante et raffermissante s'attaquant ainsi aux rides, à la perte de fermeté et à la sécheresse de la peau. Sa formule associe le resvératrol de vigne, resculptant et raffermissant, et l'acide hyaluronique micronisé repulpant. Cette combinaison permet de tripler la synthèse d'acide hyaluronique par l'organisme, entraînant une action antirides en profondeur. Sa formule renferme également des peptides liftants redessinant les contours du visage, des pigments soft focus et des poudres matifiantes aux effets lissants mais aussi de l'huile de raisin et du beurre de karité nourrissants. Non comédogène et composée de 93 % d'ingrédients d'origine naturelle, cette crème de jour convient à tous types de peaux. Il convient de l'appliquer sur le visage et le cou le matin en effectuant des petits massages circulaires tout en évitant le contour des yeux.

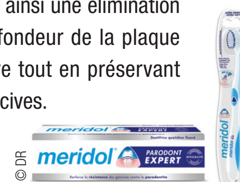
Laboratoire : Caudalie.
Non listé – non remboursé.
Présentation : Caudalie® Resvératrol LIFT crème cachemire redensifiante, pot 50 mL, ACL 8179004, EAN 3522930001904.

Méridol® Parodont expert

Gamme pour les gencives sensibles

Le laboratoire Colgate a développé deux produits conçus pour les patients souffrant de parodontites : le dentifrice Méridol® Parodont expert et la brosse à dents Parodont expert.

Le dentifrice, à usage quotidien, renforce la résistance des gencives contre les parodontites et diminue le risque de récidives. Sa formule repose sur une association unique de fluorure d'amines et de chlorure d'étain avec une concentration élevée d'antibactériens, et sur un booster d'efficacité antibactérien (caprylyl glycol et phénylpropanol). Cette combinaison permet de freiner efficacement le développement du biofilm, mais aussi de préserver la santé naturelle des tissus gingivaux par un effet anti-inflammatoire indirect. La brosse à dents est dotée d'une technologie dite "triple pointe", c'est-à-dire que chaque brin extra-fin se divise en trois extrémités pour répartir de manière optimale la pression sur les gencives. Souple, elle permet ainsi une élimination en profondeur de la plaque dentaire tout en préservant les gencives.



© DR

Laboratoire : Colgate.
Non listé – non remboursé.
Présentations :
• Dentifrice Méridol® Parodont expert, tube 75 mL, EAN 871 895 111 71 36 ;
• Brosse à dents Méridol® Parodont expert, EAN 871 895 111 4722.

Rubrique réalisée par Typhaine ROBERT
Pharmacien, Châteaulin (29)
typhaine.robert@hotmail.fr

On vous demande, sachez répondre

Cette rubrique, "questions de comptoir", est conçue pour vous apporter des éléments de réponse éclairée face aux multiples questions que vous posent quotidiennement vos patients au comptoir de l'officine, dans le vaste domaine de la santé.

Jacques BUXERAUD
Professeur des Universités

Faculté de pharmacie,
2 rue du Docteur-Marcland,
87025 Limoges cedex,
France

Délai de péremption des médicaments

J'ai pris du paracétamol et je me suis aperçu par la suite que la date de péremption était dépassée depuis trois mois. Est-ce dangereux ?

✦ **La réponse du pharmacien**

Sur chaque boîte de médicament, la date de péremption est clairement mentionnée. En règle générale, il ne faut pas utiliser un produit quand celle-ci est dépassée. Toutefois, si le paracétamol a été conservé dans de bonnes conditions, c'est-à-dire à température ambiante, à l'abri de l'humidité et de la lumière, l'avoir ingéré ne présente pas de réel danger.


© DR

La date de péremption reste une indication permettant de faire le tri dans l'armoire à pharmacie et de se débarrasser des produits périmés. Ces derniers ne doivent pas être jetés à la poubelle. Il faut les rapporter à la pharmacie où ils seront acheminés vers des unités de destruction respectueuses de l'environnement.

En termes de conservation, les médicaments les plus fragiles sont généralement ceux qui se présentent sous forme liquide et ceux qui renferment un excipient sucré tels que les sirops. Les collyres se périment également vite à cause du risque de contamination bactérienne. Ce sont les médicaments sous forme solide qui se conservent le plus longtemps. Par ailleurs, certains principes actifs sont plus stables que d'autres.


© Fotolia.com

Traitement des angines

Mon fils de 10 ans a une bonne angine. Le médecin ne lui a pas prescrit d'antibiotiques. Pouvez-vous me dire pourquoi ?

✦ **La réponse du pharmacien**

Les antibiotiques ne sont pas toujours nécessaires pour guérir une infection. Éviter la prescription inutile d'un antibiotique permet de prévenir le développement d'une résistance qui pourrait rendre inefficace son utilisation ultérieure.


© DR

Beaucoup d'angines (environ 75 %) sont d'origine virale et guérissent spontanément avec un simple traitement symptomatique. Il est inutile, dans ce cas, d'utiliser des antibiotiques, qui sont inactifs sur les virus. En revanche, les angines d'origine bactérienne doivent être traitées par antibiothérapie pour prévenir tout risque de complications. C'est pour cela que votre médecin a simplement prescrit à votre fils du paracétamol pour lutter contre la fièvre et le mal de gorge, de la vitamine C pour renforcer ses défenses ainsi qu'un collutoire en pulvérisation dans la gorge pour désinfecter les muqueuses et éviter une surinfection bactérienne toujours possible.


© Fotolia.com

Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.001

Excipient à “effet notoire”


© Fotolia.com

J’ai lu la notice de mon médicament générique et j’ai constaté qu’il comporte un excipient à “effet notoire”. Pouvez-vous m’expliquer ce que cela veut dire ?

✦ **La réponse du pharmacien**

Tout médicament renferme un ou des excipients. Ce sont des substances sans effet thérapeutique qui entrent dans la composition du médicament afin d’en améliorer certains critères. Elles sont utilisées pour faciliter sa mise en forme galénique, lui donner sa couleur et sa consistance, améliorer son goût et masquer une amertume par exemple. Un excipient sert aussi à acheminer le principe actif vers son site d’action et à contrôler son absorption par l’organisme. Parmi les nombreux excipients utilisables, certains sont dits à “effet notoire” lorsqu’ils sont susceptibles d’entraîner quelques intolérances individuelles.


© DR

D’une manière générale, les excipients peuvent être classés en quatre grandes catégories, selon le type d’effet qu’ils sont susceptibles d’engendrer : ceux contre-indiqués chez l’enfant âgé de moins de 3 ans, ceux contre-indiqués chez les patients souffrant de certaines pathologies, ceux dont il faut tenir compte en cas de régime particulier et ceux pouvant potentiellement engendrer des effets indésirables.

À titre d’exemple, le lactose fréquemment utilisé comme excipient est considéré à “effet notoire”. Or, ce sucre n’est pas dangereux pour la santé, sauf chez les personnes présentant une intolérance au lactose. La présence des excipients à effets notoires est signalée aux professionnels dans le répertoire des groupes génériques pour toutes les spécialités génériques et princeps qui en contiennent.

Corticoïdes


© Fotolia.com

Le médecin m’a prescrit un corticoïde à prendre pendant trois jours. Dois-je craindre la survenue d’effets indésirables ?

✦ **La réponse du pharmacien**

Les corticoïdes bénéficient d’une mauvaise réputation parmi le grand public. Toutefois, le risque d’effets indésirables est faible quand le traitement est de courte durée. Le médecin a probablement prescrit un corticoïde sur trois jours pour obtenir un effet anti-inflammatoire puissant qui permettra d’améliorer rapidement la pathologie. Cependant, il faut respecter impérativement la prescription et ne pas continuer plus longtemps le traitement, ni le reprendre par la suite sans avis médical.


© DR

Les effets indésirables surviennent principalement lorsque les corticoïdes sont utilisés sur de longues périodes et à doses importantes. Dans ce cas, ils peuvent provoquer une rétention d’eau, favoriser la survenue d’ostéoporose, susciter des sensations d’euphorie ou de dépression, agresser les muqueuses digestives, etc.

Par ailleurs, la corticothérapie au long cours affaiblit le système immunitaire à tel point qu’elle est parfois prescrite dans des affections où il est nécessaire de freiner le système immunitaire comme dans les maladies auto-immunes ou les greffes d’organe.

Déclaration de liens d’intérêts
L’auteur déclare ne pas avoir de lien d’intérêts.

Instauration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion chez une femme âgée souffrant de troubles cognitifs

Madame D., âgée de 83 ans, souffre de la maladie d'Alzheimer et d'une insuffisance cardiaque traitée par bisoprolol et furosémide. Hospitalisée en gériatrie en raison d'une poussée d'insuffisance cardiaque consécutive à une fracture du col du fémur, elle s'est vue prescrire un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Mots clés - bisoprolol ; donépézil ; insuffisance cardiaque ; maladie d'Alzheimer ; ramipril

Prescription for an angiotensin-converting-enzyme inhibitor for an elderly woman suffering from cognitive disorders. Mrs D, 83 years old, suffers from Alzheimer's and heart failure treated by bisoprolol and furosemide. Hospitalised in a geriatric unit due to a flare-up of heart failure following a fracture of the femoral neck, she has been prescribed an angiotensin-converting-enzyme inhibitor.

Keywords - Alzheimer's disease; bisoprolol; donepezil; heart failure; ramipril

Françoise COUIC-MARINIER[a,*]
Docteur en pharmacie
François PILLON[b]
Pharmacologue

[a]5 rue Aristide-Maillol, 87350 Panazol, France
[b]17 boulevard de Brosses, 21000 Dijon, France

Les résidents des établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad), dits "fragiles", sont souvent victimes de décompensations d'organes en cascade. Fracture et décompensation cardio-respiratoire sont des exemples des plus classiques de ce phénomène en pratique clinique.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) font partie de la pierre angulaire du traitement de l'insuffisance cardiaque depuis le début des années 2000 où le ramipril a montré des effets bénéfiques en terme de morbi-mortalité.

L'instauration de ces médicaments peut être délicate chez le sujet âgé. Elle nécessite une augmentation progressive des doses et une surveillance rénale.


Docteur Pierre Tillon
Médecin gériatre
Pitié Salpêtrière
47 boulevard de l'Hôpital
75013 Paris
RPPS : 10000986561
AM : 210002522

Paris, 8 décembre 2016

Madame D. ALD 100 %

1) Aricept® 10 : 1/jour
2) Bisoprolol 10 : 1 le matin
3) Furosémide 40 : 1 le matin
4) Ramipril 2,5 mg : 1 le matin
5) Doliprane® 500 : 2 cp 3 fois/jour à adapter en fonction des douleurs
6) Idéos® : 2/jour

QSP 1 mois

Figure 1. Instauration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Profil de la patiente

Madame D. est une patiente de 83 ans, pesant 52 kg et mesurant 1,65 m, chez qui une maladie d'Alzheimer a été diagnostiquée il y a plus de quatre ans alors qu'elle souffrait d'une dépression qui perdurait. Elle est traitée depuis lors par Aricept®, qu'elle tolère bien. Par ailleurs, elle présente, depuis six ans, une insuffisance cardiaque diastolique, qui est régulée par bisoprolol et furosémide. Madame D. a rejoint un Ehpad il y a deux ans car elle éprouvait de plus en plus de difficultés à réaliser les gestes de la vie quotidienne.

Il y a un mois, elle s'est fracturé le col du fémur. Cette fracture cervicale vraie a nécessité la pose d'une

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : marinier.francoise@wanadoo.fr (F. Couic-Marinier).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.002

prothèse totale de hanche. À la suite de l'intervention chirurgicale, la patiente a été victime d'une décompensation de son insuffisance cardiaque. Une prise en charge adaptée a alors été mise en place : restriction hydrique, diurétiques par voie intraveineuse (IV) et instauration d'un IEC.
Madame D. sort ce jour de l'hôpital, accompagnée par un proche et munie de l'ordonnance du médecin gériatre. Il a été décidé que la réadaptation se ferait au sein de l'Ehpad. Elle doit revoir le chirurgien dans la semaine et le médecin gériatre d'ici deux semaines.

Recevabilité de l'ordonnance

L'ordonnance, qui n'est pas à renouveler, émane d'un médecin gériatre *(figure 1).* Datée, signée, sécurisée, etc., elle est recevable.
Il existe des génériques pour Aricept® 10 (donépézil 10). Bisoprolol 10, furosémide 40 et ramipril 2,5 mg sont d'ores et déjà prescrits en dénomination commune internationale (DCI).
Le donépézil 10 est un médicament soumis à prescription médicale restreinte :

- prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialisés en neurologie et psychiatrie, médecins titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires (DESC) de gériatrie (ce qui est le cas ici) et médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie ;
- renouvellement possible par tout médecin ;
- médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement.

Dans le cas présent, le renouvellement est effectué par le gériatre lui-même.

Questions préalables indispensables

« Prenez-vous d'autres traitements (même en automédication) ? » Réponse : *« Non. »*
« Souffrez-vous de toux sèche parfois ou en continu ? ». Réponse : *« Non, tout va bien. »*

Analyse du traitement

✦ **Donépézil 10 :** le donépézil est un inhibiteur compétitif et réversible de l'acétylcholine estérase, enzyme située dans le cerveau au niveau des neurones et à la jonction neuromusculaire, qui hydrolyse l'acétylcholine en choline et acide acétique. Ce médicament empêche l'hydrolyse de cette enzyme pour permettre une prolongation de l'action de l'acétylcholine et un renforcement indirect des effets cholinergiques centraux. Il est métabolisé par les isoenzymes CYP3A4 et CYP 2D6 du cytochrome P_{450}. En 2007, la Commission de la transparence a réévalué le donépézil et a conclu à une amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure. L'effet est stabilisateur et ne permet pas de guérir la maladie, ni de récupérer le niveau de performances préexistant.
✦ **Bisoprolol 10 :** le bisoprolol est un bêtabloquant connu et utilisé depuis longtemps contre l'angor et l'hypertension artérielle essentielle, prescrit ici dans le cadre d'une insuffisance cardiaque chronique. Il est sélectif, c'est-à-dire qu'il a une forte affinité pour les récepteurs bêta-1 du cœur ; il agit donc peu sur les récepteurs des muscles lisses qu'ils soient bronchiques, vasculaires ou régulant le métabolisme (récepteurs bêta-2). Il ne présente pas d'activité sympathomimétique intrinsèque, ni d'effet stabilisant de membrane. Il réduit efficacement le débit cardiaque et la consommation d'oxygène par diminution de la fréquence cardiaque et du débit (par réduction du volume d'éjection systolique).
✦ **Furosémide 40 :** diurétique de l'anse de Henlé, le furosémide inhibe la réabsorption du chlore à ce niveau du néphron, donc celle du sodium. Il permet d'augmenter le flux sanguin rénal dans la zone corticale (alors que les bêtabloquants ont un effet inverse). Il a aussi un effet hémodynamique qui permet la diminution de la pression capillaire pulmonaire et l'augmentation de la capacité de stockage du lit vasculaire veineux. Les diurétiques sont indispensables dans l'insuffisance cardiaque chronique dès que la rétention hydrosodée est importante et provoque des œdèmes chroniques, pulmonaires ou périphériques.
✦ **Ramipril 2,5 :** le ramipril est un IEC. Il bloque donc l'activité de l'enzyme qui hydrolyse l'angiotensine I en angiotensine II. L'angiotensine II est un octapeptide vasoconstricteur et hypertenseur *via* ses récepteurs vasculaires AT_1, qui stimule la sécrétion d'aldostérone, hormone minéralocorticoïde qui s'oppose à l'excrétion du sodium et fait fuir le potassium grâce à un rétrocontrôle négatif sur l'activité de la rénine. Le ramiprilate (métabolite actif du médicament) permet donc une baisse de la sécrétion d'aldostérone, ce qui entraîne une augmentation de l'activité de la rénine plasmatique, l'excrétion du sodium et donc de l'eau et, à l'inverse, la conservation du potassium. Il permet aussi une diminution des résistances périphériques totales, mais surtout musculaires et rénales, sans tachycardie réflexe, avec dilatation des artères et artérioles, de telle sorte que le myocarde consomme moins d'énergie et diminue donc ses besoins en oxygène. Enfin, ce médicament évite la dégradation de la bradykinine vasodilatatrice, d'où la synergie d'action hypotensive mais aussi protectrice du cœur et de l'endothélium par augmentation de l'apport d'oxygène au myocarde. Ainsi, le ramipril est indiqué dans le post-infarctus du myocarde compliqué d'insuffisance cardiaque transitoire ou persistante. Le traitement doit être instauré à dose faible et augmenté

progressivement en deux à quatre semaines, sous surveillance.

✦ **Doliprane® 500 :** le paracétamol, aussi appelé acétaminophène, doit son nom à la contraction de para-acétyl-amino-phénol. Il appartient à la classe thérapeutique des antalgiques antipyrétiques non salicylés.

✦ **Idéos® :** le calcium associé au cholécalciférol est ici prescrit pour aider à la reconstruction osseuse.

Effets indésirables

✦ **Certains effets sont communs à la plupart des médicaments de l'ordonnance :** céphalées, troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs, constipation, flatulences...), allergie ou éruption cutanée, fatigue.

✦ **Donépézil 10 :** les effets secondaires de l'acétylcholine sont une vasodilatation des artères et des capillaires, un renforcement des contractions du tube digestif et des bronches avec une hypersécrétion, d'où l'apparition d'effets indésirables tels des infections plus fréquentes, une anorexie, des troubles cardiaques (ralentissement de la conduction, bradycardie), des hallucinations, des vertiges, des insomnies, des syncopes, des hémorragies digestives et une hypersudation.

✦ **Bisoprolol 10 :** troubles cardiaques (ralentissement de la conduction, bradycardie, hypotension artérielle), bronchospasmes, asthénie, hallucinations, parfois hypoglycémie, vertiges et refroidissement des extrémités (surtout en début de traitement).

✦ **Furosémide 40 :** crampes, miction excessive, hyponatrémie et déshydratation.

✦ **Ramipril 2,5 :** toux irritative fréquente après quelques mois de traitement, sécheresse buccale, troubles du goût, hypotension artérielle, hyperkaliémie et hyponatrémie.

✦ **Doliprane® 500 :** éruption, rougeur cutanée et atteinte hépatique.

✦ **Idéos® :** hypercalciurie.

Signes d'alerte

Il faut inciter la patiente à consulter en cas de survenue de symptômes nouveaux comme :

- un essoufflement plus important depuis quelque temps, un œdème des chevilles, un besoin de s'asseoir la nuit pour mieux respirer (bisoprolol) ;
- des vertiges persistants, des étourdissements, des étoiles dans les yeux en se levant ou d'autres signes d'hypotension importante (bisoprolol, ramipril, furosémide) ;
- des troubles de mémoire accrus, des hallucinations visuelles, une agitation avec irritabilité et des vertiges (donépézil) ;
- une incontinence urinaire (donépézil) ;
- des crampes musculaires (donépézil) ;
- un prurit ou des rashs cutanés (donépézil), un œdème de Quincke (ramipril) ou toute autre allergie ;
- une hypersudation (donépézil) qui entraînerait une déshydratation chez cette patiente mince.

Suivi du traitement

✦ **Efficacité du traitement :**

- clinique :
  - disparition des signes d'insuffisance cardiaque (régression des œdèmes au niveau des jambes, absence d'ascite et de dyspnée) ;
  - stabilisation des troubles cognitifs affectant la mémoire et l'orientation temporo-spatiale (réalisation d'un *mini mental state examination* [MMSE] tous les ans) ;
  - diminution des douleurs au niveau de la hanche ;
- biologique : dosage du NT-proBNP en cas de décompensation, puis tous les six mois ;
- imagerie : radiographie standard de la hanche à réaliser après la pose de la prothèse totale de hanche, puis un mois après afin de s'assurer que le matériel est resté bien en place.

✦ **Tolérance :**

- électrocardiogramme (ECG) à réaliser avant l'instauration du dénézépil, à un mois, puis tous les ans afin de s'assurer de l'absence de troubles du rythme cardiaque ;
- absence de toux après l'instauration du ramipril ;
- évaluation de la fonction rénale avant l'instauration du traitement par IEC, puis à une semaine, deux semaines, un mois et enfin tous les six mois (ionogramme sanguin, urée, créatinémie et clairance de la créatinine).

Interactions médicamenteuses ou autres

Il est déconseillé de boire du jus de pamplemousse blanc, inhibiteur enzymatique, lors de la prise de donépézil. Il en va de même pour l'alcool qui augmente le métabolisme de ce médicament.

Médicaments d'automédication à proscrire avec ce traitement

Il faut conseiller à la patiente d'éviter :

- **les sels de lithium**, ainsi que tout médicament ou bonbon à base de menthe, de menthol ou de camphre, ou toute autre substance susceptible de trop abaisser le seuil anticonvulsivant associée au donépézil ;
- **les laxatifs stimulants** (même sous forme de tisane), susceptibles d'entraîner une diminution de la kaliémie (ramipril, furosémide) ;
- **les sels de lithium et de potassium** (ramipril, furosémide) comme le chlorure de potassium utilisé par les hypertendus comme sel de table, les spécialités Movicol® ou Transilane®, et les sels de calcium (furosémide), pourtant prescrits ici ;

- **tout traitement (même homéopathique au-delà de 4 CH) à base de millepertuis**, inducteur enzymatique qui réduira au bout d'une dizaine de jours l'efficacité de l'ensemble des traitements de la patiente ;
- **les formes effervescentes** des médicaments (Doliprane®), qui peuvent contenir jusqu'à 500 mg de sodium par comprimé.

Chronobiologie du traitement (sauf indication médicale contraire)

✦ **Donépézil 10 :** la prise d'Aricept® est recommandée le soir avant le coucher, avec un verre d'eau plate, pour aider à réduire les effets indésirables gastro-intestinaux ou les nausées dont souffrent certains patients au début du traitement. Toutefois, il est possible de prendre ce médicament le matin en cas de troubles du sommeil (insomnie, cauchemars). Son efficacité n'en est pas modifiée.

✦ **Bisoprolol 10 :** la prise d'un bêtabloquant est vivement recommandée le matin vers 8 h, 15 minutes avant ou au début du petit déjeuner (même en cas de décalage horaire) pour éviter la survenue de cauchemars. Il convient de ne pas mâcher ou croquer le comprimé. En cas de troubles digestifs, ce médicament peut être pris avec un verre d'eau au milieu du repas.

✦ **Furosémide 40 :** une prise le matin au petit déjeuner (la filtration glomérulaire est nulle après 18 h).

✦ **Ramipril 2,5 :** une prise le matin au cours du repas avec des aliments un peu "gras", le ramipril étant une molécule lipophile.

✦ **Doliprane® 500 :** une à deux formes (de préférence non effervescentes) à 500 mg trois fois par jour, à renouveler si besoin toutes les quatre, six ou huit heures. En cas d'oubli, et si celui-ci date de moins d'une heure, il convient de prendre la dose habituelle. Au-delà, la patiente doit attendre la prochaine prise, et ne pas doubler la dose.

✦ **Idéos® :** deux comprimés par jour à sucer ou à croquer, de préférence à 10 h avant ou après le petit déjeuner, pour éviter une précipitation de calcium au niveau rénal, et le soir pendant ou à distance du dîner.

Quelques précisions nécessaires

Avant que la patiente ne reparte, il faut lui préciser de :

- ne jamais arrêter son traitement sans avis médical ;
- prendre toujours ses médicaments, même en l'absence de symptômes, à part, peut-être, le Doliprane® qui peut être pris uniquement en cas de douleurs ;
- veiller à ce que ses analyses biologiques soient faites très régulièrement ;
- boire beaucoup en cas de forte chaleur.

Conseils associés

✦ **Madame D. vivant en Ehpad,** elle est bien prise en charge, et les mesures diététiques adaptées sont respectées par l'institution. Dans son cas, il faut limiter les apports de sel à 5 g par jour, les eaux gazeuses et les formes effervescentes des médicaments (forte teneur en sodium), ainsi que les graisses saturées d'origine animale (graisses des viandes, charcuteries, lait, fromage, beurre et préparations industrielles). Il lui est conseillé de privilégier un régime riche en fruits et en légumes, de limiter la consommation d'alcool (deux verres de vin par jour chez la femme et trois chez l'homme) et de ne pas fumer.

✦ **La patiente doit, par ailleurs, éviter les aliments à base d'acide oxalique** (oseille, rhubarbe…) dont la consommation peut conduire à la formation de calculs rénaux d'oxalate de calcium, cristaux fréquemment retrouvés lors de coliques néphrétiques ou vésiculaires. Ceux qui contiennent beaucoup de phosphate et d'acide phytique (son, pain complet) doivent être également proscrits car ils séquestrent le calcium (Idéos®), mais aussi le zinc, le fer et le magnésium.

✦ **Pour compléter la supplémentation en calcium de Mme D.,** il faut lui conseiller de consommer les aliments qui en sont riches : parmesan, gruyère, emmental et autres laitages, graines de sésame et autres oléagineux, ainsi que les châtaignes, les poissons avec leurs arêtes (idéalement les sardines à l'huile ou autres poissons entiers en boîte), des épices en poudre comme le thym séché, la cannelle de Ceylan, les céréales (riz soufflé, flocons d'avoine…). Certaines eaux de boisson peuvent être privilégiées : Hépar® (555 mL/L, Contrex® (467 mL/L), Salvetat® (253 mL/L), San Pellegrino® (208 mL/L), Thonon® (103 mL/L), Arviel® (170 mL/L).

Enfin, pour compléter la supplémentation en vitamine D, des aliments riches en vitamine D_3 doivent être consommés : huiles de foie de poisson, poisson gras, laitages et beurre.

✦ **Madame D. devra veiller à ne pas s'exposer aux températures extrêmes,** chaudes ou froides, du fait du risque de déshydratation. Pour éviter l'hypotension orthostatique, il faut lui conseiller de se lever doucement du lit ou du fauteuil, et d'enfiler les chaussettes ou bas en position assise.

Pratiquer une activité physique régulière (au moins 30 minutes trois fois par semaine) doit lui être également recommandé.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Toux et conseil officinal

avant-propos

Du bon usage des antitussifs

Sommaire

Dossier coordonné par
Pierre Dalibon
Docteur en pharmacie

Souvent banale, la toux peut toutefois devenir vite gênante et fatigante. En dépit de tribunes alarmistes, les patients affectionnent les thérapeutiques antitussives en automédication. S'il faut rassurer quant à leur emploi, il apparaît illogique que des spécialités à action contradictoire associant antitussif et muco-modificateur soient encore disponibles. Le pharmacien doit écarter de son conseil les médicaments à proscrire.

Isolée pour la première fois de l'opium en 1832 par le chimiste français Pierre Jean Robiquet (1780-1840), la codéine a été rapidement plébiscitée en thérapeutique comme analgésique et antitussif. Mais les abus de son usage en dehors de la sphère médicale font qu'elle est rapidement mise sous contrôle en rentrant sur la liste de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 [1].

Aujourd'hui encore, l'actualité relaye un usage détourné de la codéine chez les adolescents et les jeunes adultes pour la fabrication d'une boisson euphorisante, le *purple drank*, en association à un antihistaminique H_1 et un soda. Il est du rôle du pharmacien de ne pas banaliser l'emploi des antitussifs opiacés et de recentrer leur délivrance sur des toux bien documentées. Les recommandations, approuvées au niveau européen en 2015, de contre-indication de la codéine chez les enfants de moins 12 ans, la femme enceinte et les métaboliseurs ultrarapides du cytochrome CYP2D6 rappellent que cette classe de médicaments, bien qu'ancienne, est sous constante surveillance [2].

La recherche sur la thérapeutique antitussive est en marche. Un antagoniste des récepteurs P2X3 de haute affinité pour les afférences des fibres C, AF-219, montre des résultats prometteurs en étude randomisée, en double aveugle, contre placebo, de phase II avec une baisse de la fréquence de la toux de 75 % sur un échantillon de 24 patients tousseurs chroniques [3]. Ce principe actif, administré par voie orale et non narcotique, pourrait même être développé dans la prise en charge de la fibrose pulmonaire interstitielle.


© Fotolia.com/Leungchopan

[1] www.unodc.org/documents/commissions/CND/Int_Drug_Control_Conventions/1961_Schedules/ST_CND1_Add1_Rev2_f_V1603028.pdf
[2] www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Codeine_cough_or_cold_in_children/Position_provided_by_CMDh/WC500186159.pdf
[3] Abdulqawi R, Dockry R, Holt K et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2015;385 (9974):1198-1205.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Pierre DALIBON
Docteur en pharmacie

c/o Elsevier Masson, 65 rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France

Adresse e-mail : dalibonpierre@gmail.com (P. Dalibon).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.003

Comprendre le mécanisme de la toux pour mieux la prendre en charge

Pierre DALIBON
Docteur en pharmacie

c/o Elsevier Masson,
65 rue Camille-Desmoulins,
92442 Issy-les-Moulineaux
cedex, France

Bien que la toux soit un motif de consultation médicale fréquent, il n'en reste pas moins que les structures incriminées dans ce mécanisme sont longtemps restées inconnues. L'étude de la physiopathologie de la toux, de la mécanique respiratoire et de la clairance muco-ciliaire est essentielle dans la démarche de mise en œuvre d'une thérapeutique antitussive.

Mots clés - clairance muco-ciliaire ; mécanique respiratoire ; physiopathologie ; toux

Understanding the mechanism of coughs to improve the way they are treated. While a cough is a common reason for seeking medical advice, the structures involved in this mechanism are still relatively unknown. Studying the physiopathology of the cough, the mechanics of the respiratory system and mucociliary clearance is essential in order to be able to implement a suitable cough treatment.

Keywords - cough; mucociliary clearance; physiopathology; respiratory mechanics

La toux est un des motifs les plus fréquents de la consultation médicale [1]. Attribuable à près de 75 % à une infection des voies respiratoires, en devenant chronique, elle motive 6 % des consultations de médecine générale et de 10 à 30 % des consultations en pneumologie [2].

Dans la population générale, la toux chronique touche plus de 10 % des adultes jeunes et 12 % des personnes âgées de 40 à 49 ans [3], et affecte la qualité de vie au niveau physique, psychologique et social [4].

Les femmes semblent consulter davantage que les hommes, ce qui peut s'expliquer par les gênes occasionnées au quotidien par la toux telle l'incontinence.

Physiopathologie

Véritable mécanisme de défense des voies aériennes, la toux permet leur épuration et l'expectoration des sécrétions bronchiques muqueuses, voire purulentes.

Les toux diffèrent par leur durée (aiguë ou chronique) et leurs caractéristiques propres (sèche ou productive) [5]. La toux sèche, non productive, est un acte réflexe, le plus souvent inutile, déclenché par l'irritation des zones tussigènes (larynx, pharynx, trachée, grosses bronches, plèvre…) [6].

Aspects neurophysiologiques

La toux est un réflexe de défense se produisant à travers la stimulation d'un arc réflexe complexe médié par des afférences du nerf vague. La stimulation de plusieurs structures est à l'origine de son déclenchement : les voies aériennes hautes (larynx, trachée, bronches), l'œsophage distal et le conduit auditif externe. L'irritation



© BSIP/Alice S.

Près de 75 % des toux sont dues à une infection des voies respiratoires. Devenues chroniques, elles motivent 6 % des consultations de médecine générale.

Adresse e-mail :
dalibonpierre@gmail.com
(P. Dalibon).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.004

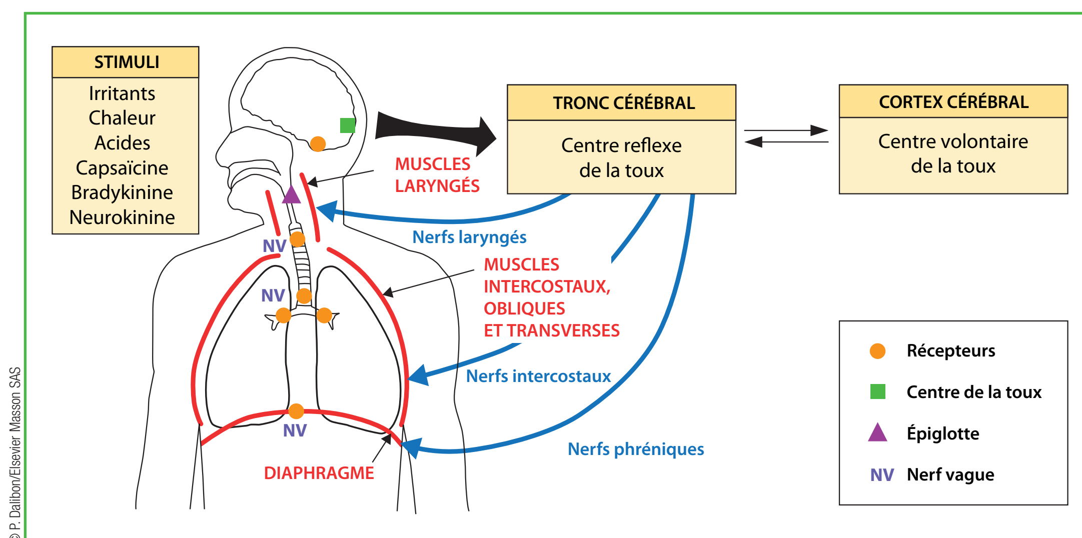


Figure 1. Représentation schématique du réflexe de la toux (d'après [8]).

des voies aériennes basses (petites bronches, bronchioles et alvéoles) ne déclenche, quant à elle, pas de toux (*figure 1*) [7-9].

Les différents récepteurs sont activés par divers stimuli (bradykinine, neurokinine, chaleur, acides…). L'information est transmise au tronc cérébral *via* des afférences du nerf vague dans le centre réflexe de la toux. L'information nerveuse peut être modulée de façon volontaire au niveau du cortex cérébral dans le centre volontaire de la toux. En réponse, un signal efférent est émis en direction des muscles expiratoires (diaphragme, muscles intercostaux, obliques, transverses et laryngés) *via* les nerfs phréniques, intercostaux et laryngés. La mécanique respiratoire se met alors en marche pour initier la toux.

Quatre types de fibres caractérisent les afférences neurologiques sensitives :

- des fibres myélinisées provenant de récepteurs à adaptation rapide (RAR – *Rapidly Adapting Receptors* ; Aδ à conduction rapide) ; de récepteurs à adaptation lente (SAR – *Slowly Adapting Receptors*) ; des récepteurs VR1 (*Vanilloid Receptors Type 1*) ;
- des fibres non myélinisées (fibres C) [10].

✦ **Les fibres RAR** ont une capacité d'adaptation rapide lors d'un stimulus continu qui empêche la genèse d'une toux incoercible, parfois délétère, pouvant entraîner syncope et problèmes ventilatoires. Elles sont présentes sur l'ensemble des voies capables d'éliciter une toux. Lors de stimulations répétées, leur activité ne diminue pas. Ce sont principalement des mécanorécepteurs réagissant aussi avec les acides et les solutions iso-osmolaires dans une moindre mesure. Ces récepteurs s'activent suite aux modifications induites par les médiateurs de l'inflammation comme la vasodilatation, la sécrétion muqueuse, la contraction musculaire ou encore l'altération de la compliance tissulaire. Ils sont connectés à des fibres myélinisées de faible calibre Aδ sensibles à l'irritation.

✦ **Les fibres SAR** sont des récepteurs à l'élongation, c'est-à-dire à l'élargissement du diamètre des bronches. Elles seraient à l'origine du réflexe de Hering-Breuer[1], déclenchant l'interruption de l'inspiration et l'induction de l'expiration lorsque les poumons ont atteint un volume d'air donné. Leur rôle dans le mécanisme de la toux est indirect.

✦ **Les récepteurs VR1** sont des récepteurs-canaux cationiques laissant entrer dans la cellule le calcium et le sodium, ce qui crée une dépolarisation [11]. Ce sont des récepteurs chimiques sensibles à l'acide, à la chaleur et à la capsaïcine. Ils réagissent aux stimuli nocifs. Leur expression et leur activité augmentent avec les prostaglandines et la bradykinine, molécules à l'origine du mécanisme de l'hyperréactivité bronchique dans l'inflammation chronique. C'est pourquoi ils sont suspectés d'être impliqués dans la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et l'asthme.

✦ **Les fibres C** sont sensibles aux substances toxiques inspirées, aux polluants et à certains médiateurs de l'inflammation (capsaïcine, bradykinine). La sécrétion de neuropeptides (substance P, neurokinine A…), consécutive à un réflexe d'axone, induit, *via* leur afférence, une vasodilatation, un œdème, un influx de leucocytes et une augmentation de la sécrétion de mucus, activant les RAR.

✦ **Les afférences du nerf vague** (fibres Aδ et fibres C) gagnent le tronc cérébral par la racine dorsale de la moelle épinière. À ce niveau, des connexions se projettent dans le bulbe avec les neurones du noyau du tractus solitaire. L'activité des cellules d'origine du

Notes

[1] Ce réflexe de distension correspond à des réactions destinées à protéger l'appareil pulmonaire.

[2] Structures anatomiques faisant partie du larynx.

[3] Épanchement d'air entre les deux feuillets de la plèvre à la suite d'un processus morbide, traumatique ou par insufflation thérapeutique d'un gaz.

[4] Infiltration diffuse d'air dans le tissu celluleux médiastinal, région située à la partie médiane de la cavité thoracique, entre les deux poumons revêtus de leurs plèvres.

[5] Infiltration de gaz à l'intérieur d'un tissu amenant le gonflement de la partie correspondante du corps.

faisceau spinothalamique est modulée par des interneurones libérant des enképhalines et des opioïdes naturels se liant aux récepteurs opioïdes μ. Les fibres C semblent jouer un rôle d'amplification centrale par l'intermédiaire d'une interaction positive sur les fibres RAR. Un filtre central contrôlerait le déclenchement de la toux en fonction de l'intensité des afférences vagales, mais ses structures anatomiques ne sont toujours pas connues. Le contrôle volontaire et la diminution de la toux pendant le sommeil s'expliquent par l'existence de connexions corticales, en particulier au niveau de l'insula et du cervelet. Le centre de la toux génère un signal efférent qui se déplace à travers les nerfs phrénique et spinaux vers les muscles respiratoires (diaphragme, glotte, muscles expiratoires).

Mécanique respiratoire de la toux

La toux se forme d'un point de vue mécanique en quatre étapes : une inspiration profonde, suivie des phases compressive, "explosive" et "de relaxation" [10].

✦ **L'inspiration profonde** permet le positionnement optimal des muscles expiratoires pour la génération de pression. La contraction des muscles crico-aryténoïdes[2] postérieurs se traduit par l'abduction des cordes vocales.

✦ **La compression gazeuse,** d'une durée moyenne de 200 millisecondes, est liée à la contraction des muscles expiratoires et à la fermeture simultanée de la glotte. Les pressions intrapleurales et intra-alvéolaires peuvent atteindre 300 cm H_20. Les muscles crico-aryténoïdes postérieurs se relâchent alors que les crico-aryténoïdes latéraux et les thyro-aryténoïdes se contractent pour placer les cordes vocales en adduction. La musculature abdominale se contracte.

✦ **Lors de la phase "explosive",** une contraction brève du diaphragme précède l'ouverture rapide et active de la glotte. Les gaz intrathoraciques et des voies aériennes sont mis en vibration, ce qui est à l'origine du bruit de la toux. Le flux d'air expulsé est tel que le débit de pointe peut atteindre 10 L/sec.

✦ **La phase de "relaxation"** se caractérise par la compression dynamique des voies aériennes augmentant la vitesse et l'énergie cinétique de l'air, ce qui crée des turbulences contribuant à la propulsion des sécrétions intraluminales.

Clairance muco-ciliaire

Les voies aériennes sous-glottiques sont recouvertes d'un tapis muqueux. Celui-ci a pour fonction d'éliminer les débris cellulaires liés au renouvellement de l'épithélium, de protéger les muqueuses de la déshydratation, d'adsorber particules et micro-organismes pénétrant dans les voies aériennes et d'immuniser grâce à la présence d'immunoglobulines A (IgA). Le battement des cils vibratiles permet la propulsion du mucus vers la trachée. Le volume des sécrétions endoluminales produites à l'état physiologique n'excède pas 0,5 mL/kg de poids corporel [10].

Complications

La toux peut être à l'origine de plaintes non spécifiques comprenant entre autres :

- fatigue ;
- nausées ;
- vomissements ;
- anorexie ;
- incontinence urinaire ;
- maux de tête ;
- dysphonie ;
- insomnie.

Elle peut également entraîner des complications plus sévères [12] :

- fractures de côte ;
- hernie inguinale ou abdominale ;
- douleur thoracique ;
- pneumothorax[3] ;
- pneumomédiastin[4] ;
- emphysème[5] sous-cutané ;
- perte de connaissance brutale.

Conclusion

Le traitement de la toux pathologique est empirique. Depuis la première moitié du XIXe siècle, la codéine a été reconnue efficace contre la toux avant même que la physiologie du système respiratoire ne soit mis en évidence.

La connaissance des structures impliquées dans la toux et de la mécanique respiratoire ouvre la voie d'une future thérapie ciblée vers ses récepteurs.

Le développement actuel d'un antagoniste des récepteurs P2X3 de haute affinité pour les afférences des fibres C en est le parfait exemple.

Références

[1] Taytard A. Toux. Séméiologie fonctionnelle. RESPIR. www.respir.com/doc/public/semeiologie/toux.asp

[2] Toux de l'adulte. Vidal Recos. Mise à jour le 21 juillet 2016. www.vidal.fr/recommandations/2737/toux_de_l_adulte/la_maladie/

[3] Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Morice AH. Cough in the community: a cross sectional survey and the relationship to gastrointestinal symptoms. Thorax. 2006;61:975-9.

[4] Birring SS, Prudon B, Carr AJ et al. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester cough questionnaire (LCQ). Thorax. 2003;58:339-43.

[5] Moreddu F. Le conseil associé à une demande spontanée. 3e éd. Rueil-Malmaison: Pro Officina; 2011.

[6] Bontemps F. Le conseil à l'officine dans la poche. 7e éd. Rueil-Malmaison: Pro Officina; 2012.

[7] Moinard J, Manier G. Physiologie de la toux. Revue des Maladies Respiratoires. 2000;17,1:23.

[8] Escamilla R, Roche N. Physiopathologie de la toux chronique de l'adulte. Kinesither Rev. 2012;123:25-9.

[9] Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS. Cough. A comprehensive review. Arch Intern Med. 1977;137(9):1186-91.

[10] Janssens JP. Physiologie de la toux. Rev Med Suisse. 2004;498:24140. www.revmed.ch/rms/2004/RMS-2502/24140

[11] Allain P. Capsaïcine, récepteurs vanilloïdes, VR, TRPV. Pharmacorama, nov 2005. www.pharmacorama.com/ezine/capsaicine_recepteurs_vanilloides_VR_TRPV.php

[12] Toux chez l'enfant et l'adulte. www.medecine.ups-tlse.fr/CEM2/module12

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Recherche de l'étiologie de la toux et démarche diagnostique

Pierre DALIBON
Docteur en pharmacie

c/o Elsevier Masson,
65 rue Camille-Desmoulins,
92442 Issy-les-Moulineaux
cedex, France

Dans la grande majorité des cas, la toux est un symptôme banal. Mais elle peut parfois être le signe d'une maladie grave telle qu'une bronchopneumopathie chronique obstructive, un cancer bronchique ou une insuffisance ventriculaire gauche. Chez l'enfant, l'étiologie de la toux est orientée selon l'âge. Sa caractérisation au comptoir permet de proposer un antitussif adapté.

Mots clés - antitussif ; diagnostic ; étiologie ; toux

Studying the aetiology of a cough and diagnostic approach. In most cases, the cough is a banal symptom. However, it can also be the sign of a serious condition such as chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer or left ventricular heart failure. In children, the aetiology of the cough is oriented according to age. Characterising the cough in the pharmacy enables a suitable cough treatment to be offered.

Keywords - aetiology; cough; cough medicine; diagnosis

La recherche de l'étiologie de la toux fait partie de la démarche diagnostique. La toux chronique relève de quatre causes principales représentant à elles seules 80 à 90 % des étiologies : rhinorrhée postérieure, asthme, reflux gastro-œsophagien (RGO) et bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).

Causes de la toux chez l'adulte

Chez l'adulte, la toux peut avoir de nombreuses origines [1]. Elle peut parfois être multifactorielle.

Causes ORL

✦ **Un dysfonctionnement nasal chronique** (obstruction nasale, anosmie, rhinorrhée postérieure…) peut générer une toux.

✦ **Une atteinte du carrefour aérodigestif** est parfois la cause d'une toux. Un bilan oto-rhino-laryngologique (ORL) est préconisé devant une toux chronique associée à une dysphonie, des fausses routes, une dysphagie, des régurgitations d'aliments non digérés et des paresthésies pharyngées. Plusieurs anomalies peuvent être remarquées sans pour autant être directement responsables du symptôme : adénopathies cervicales, goitre, hypertrophie majeure des amygdales, luette de longueur excessive ou encore thyroïde linguale.

✦ **Les atteintes du conduit auditif externe,** relativement exceptionnelles, peuvent, elles aussi, engendrer une toux.

Cause bronchopulmonaire

Il arrive qu'une bronchite chronique tabagique induise une expectoration muqueuse matinale associée à une toux. L'expectoration purulente, d'aspect verdâtre, est le signe de la dilatation des bronches. Il convient alors de rechercher une exposition chronique à des aérocontaminants : tabac, cannabis, polluants professionnels ou domestiques.

Cause gastroentérologique

Un reflux gastro-œsophagien (RGO) est fortement pourvoyeur de toux chronique. Toutefois, 50 à 75 % des personnes consultant dans ce cadre n'ont aucun symptôme digestif de reflux (pyrosis, régurgitations acides ou alimentaires). L'obstruction œsophagienne fonctionnelle ou organique, voire l'existence d'un diverticule pharyngo-œsophagien ne sont pas à exclure.

Cause médicamenteuse

Diverses classes médicamenteuses peuvent provoquer une toux chronique, ce qui est évident quand le début de l'épisode coïncide avec l'instauration du traitement. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) sont impliqués fréquemment, dans environ 15 % des cas [2]. La toux serait alors favorisée par l'inhibition de la dégradation de la bradykinine. Elle apparaît souvent lors de la première semaine de traitement, mais peut survenir jusqu'à six mois après. Après son arrêt, il faut parfois attendre entre une et quatre semaines, voire jusqu'à trois mois pour voir disparaître cette toux irritative. Il est recommandé de remplacer l'IEC par un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ou sartan, source de toux mais dans une moindre mesure (de l'ordre de 3 %) [3]. Les bêtabloquants, l'interféron alpha-2b et les thérapeutiques inhalées sont aussi incriminés.

Adresse e-mail :
dalibonpierre@gmail.com
(P. Dalibon).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.005

Cause cardiologique

Lorsque la toux, associée à une dyspnée, survient à l'effort ou en décubitus, une origine cardiaque doit être recherchée. Elle peut s'accompagner, à l'examen, d'une tachycardie, d'une arythmie ou de signes d'insuffisance ventriculaire gauche (angor, hypertension artérielle [HTA], valvulopathie).

Cause allergique

L'inflammation bronchique, tout comme l'inflammation nasale, sont à l'origine d'une toux spasmodique. Le patient perçoit souvent des sifflements épisodiques intra-thoraciques.

Cause comportementale

Une toux ritualisée, diurne avec une absence totale de modification du sommeil et hyperventilation associée doit faire suspecter une toux d'origine comportementale, notamment devant une attitude anxieuse, dépressive ou évocatrice (phobique, obsessionnelle, instable…).

Coqueluche

La coqueluche se manifeste par une toux quinteuse et émétisante, initialement banale et progressivement croissante sans tendance à l'amélioration au bout de trois semaines et par des spasmes laryngés. Elle est souvent rauque et aboyante. Les nourrissons de moins de 3 mois représentent environ 40 % des cas. Ils sont le plus souvent non vaccinés et contaminés par voie aérienne avec la bactérie *Bordetella pertussis* par leur entourage. La toux coquelucheuse résiste le plus souvent à tout traitement symptomatique et cède dans un délai d'un à deux mois.

Tabagisme

Le tabagisme chronique, tout comme la consommation de cannabis, provoque fréquemment une toux par l'inflammation bronchique qui en découle. Elle peut être révélatrice d'une BPCO ou d'un cancer des voies aériennes, notamment lors d'hémoptysies.

Idiopathique

Touchant essentiellement les femmes, la toux sans étiologie établie, réfractaire à tout traitement, impacte fortement la qualité de vie. La toux chronique sèche est caractérisée par des quintes avec une hypersensibilité à des agents chimiques (parfums, odeurs, fumée de tabac), physiques (aliments épicés ou acides), thermiques ou encore environnementaux (changements de température). L'abaissement du seuil du réflexe tussigène serait imputé dans la genèse d'une toux idiopathique [4].

Spécificités de la toux chez l'enfant

Chez l'enfant, la toux aiguë est l'un des motifs de consultation les plus fréquents, notamment en-dessous de 6 ans. La prévalence de la toux chronique est estimée entre 15 et 25 %, et augmente avec l'âge (17,5 % à 1 an, 25 % à 4 ans et jusqu'à 30 % à 7 ans).

Bien que les étiologies soient les mêmes que celles rencontrées chez l'adulte, les spécificités de la toux chez l'enfant s'entendent en fonction de l'âge. Chez le nourrisson de moins d'1 an, les causes les plus fréquentes sont la bronchiolite, la mucoviscidose, le RGO et le tabagisme passif. Entre 1 et 6 ans, les infections ORL et/ou bronchiques sont majoritairement représentées, tout comme les allergies respiratoires, l'asthme et les corps étrangers respiratoires. Après l'âge de 6 ans, la dilatation des bronches et le dysfonctionnement laryngé épisodique se surajoutent à l'allergie respiratoire consécutive à une pollution domestique ou extérieure [5]. Les toux iatrogènes sont moins courantes.

Enfin, chez l'adolescent, la toux psychogène est fortement représentée. Elle correspond à une toux sèche à type d'aboiement, sans signe de gravité [4].

Démarche diagnostique de la toux

La caractérisation de la toux est essentielle pour mettre en place une thérapeutique adaptée. Il est important de prendre en compte :

- les caractères de la toux, qui peut être aiguë (moins de trois semaines) ou chronique (au-delà de trois semaines), sèche ou productive, spasmodique, quinteuse, laryngée… ;
- l'horaire (toux matinale, diurne ou nocturne) ;
- la périodicité (hebdomadaire, hivernale, printanière…) ;
- les circonstances de survenue (à l'effort, en décubitus, lors d'un changement de position, d'une exposition à des pneumallergènes…) ;
- les signes associés (asthénie, douleur, fièvre, dysphonie, hémoptysie…) ;
- le terrain (tabagisme, prise de cannabis, polluants domestiques, environnementaux, professionnels, médicaments "tussigènes") [4].

Conclusion

Diverses étiologies sont clairement mises en évidence dans la toux pathologique. L'implication de la coqueluche dans sa genèse est en augmentation avec la recrudescence de cette maladie dans la population, notamment à cause d'un moindre recours à la vaccination de rappel. Le rôle du tabagisme est également important. Mais il s'agit d'une cause évitable par la mise en place d'un sevrage tabagique. La toux revêt de multiples formes cliniques. Sa caractérisation orientera la marche à suivre pour l'enrayer.

Références

[1] Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou (SFORL). La toux chronique chez l'adulte. Recommandation pour la pratique clinique. file:///C:/Users/derriene/Downloads/RPC6_Toux_court.pdf

[2] Dicpinigaitis PV. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2006;129:169S-173S.

[3] Toux chronique. Hôpitaux universitaires de Genève – DMCPRU Service de médecine de premier recours. www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/documents/infos_soignants/toux_chronique_2010df.pdf

[4] Toux de l'adulte. Vidal Recos. Mise à jour le 21 juillet 2016. www.vidal.fr/recommandations/2737/toux_de_l_adulte/la_maladie/

[5] Toux chez l'enfant et l'adulte. www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module12

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Thérapeutique antitussive, faire le bon choix

La toux est un symptôme pour lequel le patient s'automédique volontiers. Toutefois, le rôle du pharmacien dans le choix du médicament adapté est primordial. Les antitussifs ne sont indiqués que dans les toux invalidantes. Compte tenu d'effets indésirables non négligeables, leur utilisation suppose d'en avoir évalué le rapport bénéfice-risque.

Mots clés - antitussif ; automédication ; rapport bénéfice-risque ; toux

Choosing the right cough medicine. The cough is a symptom for which the patient freely self-medicates. However, the role of the pharmacist in the choice of a suitable medicine is essential. Cough medicines are only indicated in cases of debilitating coughs. Due to the potentially serious adverse effects, it is important to assess the risk-benefit ratio before using them.

Keywords - cough; cough medicine; risk-benefit ratio; self-medication

Pierre DALIBON
Docteur en pharmacie

c/o Elsevier Masson,
65 rue Camille-Desmoulins,
92442 Issy-les-Moulineaux
cedex, France

Le pharmacien est le plus à même de conseiller au patient le médicament adapté à la nature de la toux. La toux sèche fait appel aux antitussifs alors que la toux grasse requiert l'emploi d'un mucomodificateur (*tableau 1*). Le choix de l'antitussif repose également sur la prise en compte de plusieurs critères inhérents au patient.

Critères liés aux patients

✦ **Il est important de s'enquérir des éventuels traitements médicamenteux** suivis par le patient et d'estimer sa consommation d'alcool, celui-ci majorant l'effet sédatif des antitussifs qui peuvent eux-mêmes en contenir.

✦ **Chez une femme enceinte,** l'usage des opioïdes légers, comme la codéine ou le dextrométhorphane, est recommandé et ceci, quel que soit le terme de la grossesse et dans le respect des posologies. Utilisés jusqu'à l'accouchement à des doses suprathérapeutiques, les médicaments antitussifs peuvent être responsables d'un syndrome de sevrage chez l'enfant se manifestant par une irritabilité, des trémulations, un cri aigu et une hypertonie, survenant à distance de la naissance [1].

✦ **À une femme qui allaite,** il convient de conseiller l'extrait d'*Helix pomatia* ou le sirop homéopathique Drosétux® adapté à la toux sèche ou encore la carbocistéine pour la toux grasse [2]. Les opioïdes exposent à un risque d'hypotonie et de pauses respiratoires chez le nourrisson allaité en cas d'utilisation par la mère de fortes doses [3].

✦ **L'existence d'un diabète** proscrit le saccharose et/ou l'alcool au bénéfice des formes solides ou sirops dits "sans sucre". Toutefois, l'emploi au long cours de ces derniers expose le patient au risque de troubles digestifs (douleurs abdominales, diarrhées) en raison de la présence de mannitol, de polyéthylèneglycol (PEG) ou de glycérol selon les formules.

✦ **Un état d'hypertrophie prostatique ou de glaucome à angle fermé** contre-indique l'administration d'antihistaminiques H_1 et de pentoxyvérine (*tableau 2*).

✦ **Une constipation préexistante** déconseille l'emploi des opiacés.

✦ **Enfin, les activités du patient** doivent être prises en compte. Chez le sportif, une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage est possible avec les dérivés morphiniques produits lors de l'emploi d'opiacés. La conduite d'un véhicule et l'utilisation d'une machine peuvent s'avérer dangereuses lors de l'usage de dérivés opiacés tout comme avec la pentoxyvérine et les antihistaminiques H_1.

Antitussifs d'action centrale opiacés

Les antitussifs opiacés sont des substances extraites de l'opium du pavot somnifère (codéine, noscapine) ou qui en sont dérivées (éthylmorphine, pholcodine, dextrométhorphane). Leur action centrale se caractérise par une inhibition du stimulus tussigène au niveau des neurones de la *medulla oblongata*, dans la partie dorsolatérale du bulbe rachidien.

Chez le sujet âgé ou en cas d'insuffisance hépatique, la posologie initiale doit être diminuée de moitié par rapport à la posologie conseillée chez l'adulte, éventuellement augmentée en fonction de la tolérance et des besoins.

Adresse e-mail :
dalibonpierre@gmail.com
(P. Dalibon).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.006

Tableau 1. **Médicaments et dispositifs médicaux de la toux (liste non exhaustive).**

Antitussifs	Forme	Principes actifs "chef de file"	Autres principes actifs	Spécialités
Antitussifs opiacés et d'action centrale	Forme buvable (sirop, solution buvable)	Codéine		Codédrill[1], Néo-Codion, Paderyl
		Codéine	Cinéole	Eucalyptine Le Brun
		Codéine		Euphon, Polery[1], Erysimum
		Codéine Éthylmorphine		Tussipax Solution Buvable
		Codéine Éthylmorphine	Espèces pectorales (bouillon-blanc, coquelicot, guimauve, mauve, pied de chat, violette, tussilage)	Tussipax sirop
		Codéine	Gaïacol	Pulmosérum
		Codéine	Serpolet, sodium benzoate	Dinacode
		Codéine	Terpine	Thiopectol
		Éthylmorphine		Clarix Toux Sèche, Codéthyline[1], Sirop Peter's
		Éthylmorphine	Grindélia	Vegetoserum
		Pholcodine		Biocalyptol[1], Dimetane[1]
		Pholcodine	Érysimum	Polery Enfant
		Dextrométhorphane		Atuxane, Biocadextro[1], Dextrocidine, Drill[1,2], Ergix, Euphonyll, Dextrométhorphane[1], Fluimucil, Dextrométhorphane[1], Humex, Dextrométhorphane, Nodex, Pulmodexane, Tussidane[1], Vicks Toux Sèche Miel
	Forme sèche (comprimé, gélule)	Codéine		Paderyl
		Codéine Éthylmorphine		Tussipax
		Codéine	Grindélia, sulfogaïacol	Néo-Codion
		Dextrométhorphane		Capsyl, Ergix, Tussidane, Tuxium, Pulmodexane, Vicks Dextrométhorphane Miel Adulte
Antitussifs non opiacés et d'action centrale		Pentoxyvérine		Clarix Pentoxyvérine Enfant, Vicks Sirop Pectoral
		Oxéladine		Paxeladine
Antitussifs antihistaminiques	Seuls	Alimémazine		Theralène
		Fenspiride		Pneumorel
		Oxomémazine		Toplexil[1,2]
		Piméthixène		Calmixène
	En association	Chlorphénamine	Biclotymol, pholcodine	Hexapneumine Adulte Hexapneumine Enfant
		Mépyramine	Dextrométhorphane	Clarix Dextrométhorphane Mépyramine
		Prométhazine	Carbocystéine	Rhinathiol Prométhazine
		Prométhazine	Méglumine benzoate, polysorbate 20	Fluisédal
		Prométhazine	Noscapine	Tussisédal
Antitussifs d'action périphérique		Glycérol		Petit Drill
		Hélicidine		Hélicidine[1]

Tableau 1. **(Suite).**

Antitussifs	Forme	Principes actifs "chef de file"	Autres principes actifs	Spécialités
Mucomodificateurs	Mucolytiques vrais	N-acétylcystéine		Mucomyst[1]
		Diacétylcystéine		Mucothiol
		Erdostéine		Vectrine
		Méglumine benzoate	Polysorbate 20	Fluisédal Sans Prométhazine
	Mucorégulateurs	Ambroxol		Surbronc[2]
		Bromhexine		Bisolvon
		Carbocystéine		Rhinathiol[1,2]
	Expectorants	Gaïacol	Cinéole, pin	Bronchodermine (pommade)
		Gaïacol	Cinéole, pin, amyléine	Bronchodermine (suppositoires adulte et enfant)
		Gaïacol	Citral, terpinol, pin, serpolet	Bronchorectine Citral (suppositoires adulte et enfant)
		Gaïacol	Eucalyptol, menthol	Essence algérienne (sol pour inhal par fumig)
		Guaïfénésine		Vicks Expectorant Guaïfénésine
		Guaïfénésine	Bismuth, cinéole	Pholcones Bismuth Suppositoire
		Guaïétoline		Guéthural
		Sulfogaïacol	Sodium benzoate	Passedyl
		Térébenthine	Camphre, eucalyptus, lévomenthol, thymol	Vicks Vaporub Pommade
		Terpine		Terpine Gonnon, Alma
		Terpine	Eucalyptus, niaouli, pin	Euphonyll Expectorant Terpone
		Terpine	Guaïfénésine, cinéole, sodium benzoate	Pulmofluide Simple

[1]Spécialité pour laquelle il existe une forme "sans sucre". [2] Spécialité pour laquelle il existe un générique. Sources : BCB Dexther, Vidal.

Les effets indésirables sont ceux des opiacés : constipation, somnolence, nausées, bronchospasme, vertiges et réactions cutanées.
Les contre-indications, communes aux antitussifs dépresseurs respiratoires, sont les suivantes : insuffisance respiratoire, toux de l'asthmatique et allaitement (*tableau 2*).

Dépresseurs respiratoires

Codéine, éthylmorphine et pholcodine se distinguent par leur tendance à déprimer les centres respiratoires avec une force plus ou moins marquée selon les substances. Une sensibilisation individuelle variable fait courir chez les sujets "métaboliseurs ultrarapides" un risque toxique, en particulier d'insuffisance respiratoire.
En l'absence d'autre prise médicamenteuse apportant de la codéine ou tout autre antitussif central, la dose quotidienne d'antitussif opiacé cumulée à ne pas dépasser est de 120 mg chez l'adulte.
✦ **Alcaloïde morphinique du pavot somnifère, la codéine** subit dans l'organisme une déméthylation partielle en morphine, de l'ordre de 10 %, sous l'influence de l'enzyme cytochrome P_{450} 2D6P (CYP2D6). Ce phénomène explique son inscription sur la liste des stupéfiants, car, bien qu'elle soit peu toxicomanogène, elle est largement utilisée par des toxicomanes pour pallier le manque de drogues "dures" (*encadré 1*).
Le risque de pharmacodépendance n'existe pas à dose thérapeutique.
Au-delà de son large emploi comme traitement symptomatique des douleurs d'intensité modérée (antalgique de niveau II de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]), la codéine est particulièrement efficace contre les toux non productives gênantes. Son emploi n'est pas recommandé chez les enfants entre 12 et 18 ans souffrant de troubles respiratoires.
La dose usuelle oscille entre 12 et 20 mg de codéine par unité de prise selon les spécialités, à renouveler au bout de six heures en cas de besoin, sans dépasser quatre prises par jour. Si les formes liquides sont particulièrement plébiscitées par les patients, les formes sèches (Paderyl®, Tussipax®, Néo-Codion®) favorisent l'usage en ambulatoire et améliorent considérablement l'observance (*encadré 2*).
Par l'application des recommandations du Comité pour l'évaluation des risques en matière de

Tableau 2. **Contre-indications des antitussifs, hormis antécédents d'hypersensibilité à l'un des constituants.**

Contre-indications	Antitussifs
Insuffisance respiratoire Toux de l'asthmatique	Opiacés, pentoxyvérine
Allaitement	Opiacés, chlorphénamine, prométhazine
Métaboliseurs ultrarapides du cytochrome P_{450} 2D6 (CYP2D6)	Codéine
Antécédents d'agranulocytose	Oxomémazine, alimémazine, prométhazine
Risque de glaucome par fermeture de l'angle Risque de rétention urinaire	Pentoxyvérine, oxomémazine, alimémazine, piméthixène, chlorphénamine, mépyramine, prométhazine
Âge (contre-indiqué en dessous de)	2 ans : hélicidine, alimémazine, oxomémazine, fenspiride, piméthixène, prométhazine 30 mois : oxéladine, noscapine, dextrométhorphane, pholcodine +/- chlorphénamine 6 ans ou 20 kg : pentoxyvérine, éthylmorphine 12 ans : codéine 15 ans : dextrométhorphane + mépyramine

Source : BCB Dexther.

pharmacovigilance (Prac) de juin 2013 et mars 2015, la codéine est contre-indiquée chez les patients connus comme métaboliseurs ultrarapides du substrat du cytochrome CYP2D6 et les enfants de moins de 12 ans [4].

✦ **Aussi dénommée codéthyline, l'éthylmorphine** est un dérivé morphinique hémisynthétique. D'efficacité antitussive au moins égale à la codéine, son emploi réduit le risque de pharmacodépendance.

Seule la spécialité Clarix Toux sèche Codéthyline® peut être administrée chez l'enfant à partir de 6 ans, en respectant la dose quotidienne maximale de 0,6 mg/kg/jour, soit une (de 20 à 40 kg) à deux (de 40 à 50 kg) cuillères-mesure par prise, à renouveler au bout de six heures en cas de besoin, sans dépasser quatre prises par jour. Chez l'adulte, la posologie est sensiblement calquée sur celle de la codéine.

✦ **La puissance antitussive de la pholcodine,** dérivé morphinique hémisynthétique, est plus élevée que celle de la codéine. Sa durée d'action est aussi plus prolongée. Aucune pharmacodépendance n'est à craindre avec ce principe actif. La pholcodine est contre-indiquée chez l'enfant de 30 mois.

La dose thérapeutique quotidienne maximale de pholcodine est de 90 mg chez l'adulte, 1 mg/kg chez l'enfant de 6 à 15 ans et 0,5 mg/kg chez l'enfant de 30 mois à 6 ans. Polery Enfant® en contient en lieu et place de la codéine dans la forme adulte.

L'administration de pholcodine pourrait être un facteur de survenue d'allergie aux curares durant les anesthésies, ce qui, par décision de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en mai 2011 [5], s'est traduit par la mise sous liste des substances soumises à prescription médicale obligatoire (liste 1).

Encadré 1. Dose d'exonération de la codéine

La vente libre de spécialités non soumises à prescription médicale contenant de la codéine (Codoliprane®, Euphon®, Néo-Codion®, Padéryl®, Végétosérum®…) est rendue possible par le respect des doses d'exonération prévues pour cette substance dans l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine, modifiée par l'arrêté du 23 juillet 2010[1].

Ce tableau d'exonération prévoit le respect de trois conditions pour la codéine :

- une concentration maximale de 0,10 % (en poids) pour les formes non divisées en prises ;
- une dose limite de 0,02 g par unité de prise pour les formes divisées en prises ;
- une quantité maximale de substance remise au public de 0,30 g.

[1] Arrêté du 23 juillet 2010 modifiant l'arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine. www.legifrance.gouv.fr

Encadré 2. Formes liquides ou formes solides ?

Les formes liquides sont très plébiscitées par les patients qui ressentent une sensation de traitement immédiat lors du contact sur les muqueuses irritées. Elles présentent l'inconvénient de l'unité de mesure, relativement mal observée, avec des surdosages lors de la prise directement au flacon. La forme solide est la plus adaptée pour un usage en ambulatoire permettant une meilleure observance.

Non dépresseurs respiratoires

La noscapine et le dextrométhorphane présentent l'avantage de ne pas induire de dépression respiratoire à dose thérapeutique, ni d'assèchement des bronches, ni d'inhibition de l'activité ciliaire.

✦ **La noscapine,** alcaloïde non morphinique du groupe des phtalyltétrahydroisoquinoléines, est d'efficacité inférieure. Elle est associée à la prométhazine dans la spécialité Tussisedal®. Toutefois, son emploi est en déclin. La noscapine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 30 mois.

✦ **D'activité comparable à la codéine, le dextrométhorphane,** dérivé morphinique de synthèse, ne semble pas provoquer de pharmacodépendance. À doses suprathérapeutiques, une dépression respiratoire peut toutefois être observée.

La dose quotidienne maximale est de 120 mg chez l'adulte. Chez l'enfant, la dose par prise de bromhydrate de dextrométhorphane est de 0,25 mg/kg, la dose quotidienne maximale étant de 1 mg/kg. Le pharmacien doit être vigilant devant les restrictions d'utilisation des nombreuses spécialités renfermant du dextrométhorphane. Certaines sont présentées en conditionnements réservés à l'enfant ou à l'adulte seulement, tandis que d'autres sont formulées à une concentration permettant leur emploi aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte (Atuxane®, Dextrocidine®, Pulmodexane®, Tussidane®…).

En présence d'inhibiteurs de la monoamine oxydase (Imao), le dextrométhorphane augmente la quantité de catécholamines dans la fente synaptique par inhibition de leur dégradation, faisant courir le risque de syndrome sérotoninergique composé d'agitation, de confusion, d'hyperthermie, d'un trouble de la tension artérielle et de diarrhées [6]. Ce médicament est aussi contre-indiqué avec l'antiparathyroïdien cinacalcet qui expose à un risque de surdosage par diminution de son métabolisme hépatique.

Antitussifs d'action centrale non opiacés

La classe des antitussifs d'action centrale non opiacés distingue deux principes actifs. Leur mécanisme d'action fait appel à une élévation du seuil de stimulation du centre de la toux.

✦ **La pentoxyvérine,** aussi connue sous le nom de carbétapentane, se caractérise par une action antitussive centrale et des propriétés antispasmodiques. Elle est dépourvue d'effet dépresseur sur les centres respiratoires aux doses thérapeutiques. Elle s'avère particulièrement efficace sur les toux quinteuses.

La iatrogénie est dominée par des réactions allergiques cutanées, des effets atropiniques à type de sécheresse buccale et de constipation, une somnolence, une rétention urinaire, des troubles de l'accommodation, une augmentation de la viscosité des sécrétions bronchiques, une tachycardie et une confusion mentale.

La posologie de la pentoxyvérine est, chez l'adulte, de 15 à 30 mg par prise, jusqu'à 120 mg/jour au maximum et, chez l'enfant à partir de 6 ans et pesant plus de 20 kg, de 0,25 mg/kg/prise, jusqu'à 1 mg/kg/jour au maximum.

✦ **L'oxéladine** est un dérivé de l'éthanolamine et de l'acide phénylacétique. Il peut être employé chez l'enfant de plus de 30 mois et de plus de 15 kg.

La posologie oscille entre 5 et 10 mg par prise, toutes les quatre heures, à raison de trois (20 à 30 kg) à cinq (à partir de 30 kg et chez l'adulte) fois par jour.

Les effets indésirables rencontrés sont essentiellement des réactions d'hypersensibilité (urticaire, éruption cutanée allergique et angio-œdème).

Antitussifs antihistaminiques

Qu'ils soient employés seuls ou en association à un autre antitussif, les antihistaminiques H_1 s'opposent, par antagonisme compétitif, à l'action de l'histamine sur les fibres lisses des bronches limitant ainsi les phénomènes irritatifs et allergiques. Ils sont adaptés aux toux sèches, notamment celles à prédominance nocturne.

Il convient de préférer les prises vespérales en raison de leur effet sédatif, surtout en début de traitement.

La conduite et l'utilisation de machines dangereuses sont déconseillées, surtout dans les heures qui suivent la prise du médicament.

Cet effet sédatif se trouve potentialisé par la prise d'alcool ou d'autres médicaments sédatifs.

Les principaux effets indésirables sont : somnolence, effets atropiniques (sécheresse de la bouche, troubles de l'accommodation, mydriase, blocage des urines, constipation, palpitations), hypotension orthostatique, confusion des idées, tremblements, vertiges, hallucinations, mauvaise coordination des mouvements (notamment chez la personne âgée) et baisse de la concentration.

Antitussifs antihistaminiques en monothérapie

✦ **L'alimémazine** est une phénothiazine à chaîne latérale aliphatique. Bien qu'ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, son utilisation en tant qu'antitussif reste anecdotique. Sa posologie varie selon les trois formes disponibles sur le marché :

- pour les comprimés, un demi à un (enfant de 6 à 15 ans) à un à deux (adulte), une à quatre fois par jour ;
- pour les gouttes buvables, 0,1 à 0,2 goutte par kg (enfant de plus de 2 ans) à cinq à dix gouttes, une à quatre fois par jour ;

- pour le sirop, 0,125 à 0,25 mg/kg/prise, soit 0,25 à 0,5 mL/kg/prise (enfant) à 5 à 10 mg/prise, soit 10 à 20 mL/prise (adulte).

✦ **Le fenspiride,** dérivé de la phényléthylamine et apparenté aux antihistaminiques H_1, aux propriétés bronchodilatatrices et anti-inflammatoires, est utilisé dans le traitement de la toux et de l'expectoration des bronchopneumopathies.

Le fenspiride interviendrait sur plusieurs mécanismes :

- une activité antagoniste au niveau des récepteurs histaminiques H_1 et des effets spasmolytiques de type papavérinique ;
- une activité anti-inflammatoire observée à doses très élevées résultant d'une diminution de la production de différents facteurs pro-inflammatoires (cytokines, *tumor necrosis factor* [TNF] alpha, dérivés de l'acide arachidonique et radicaux libres) dont certains ont aussi une activité bronchoconstrictrice.

La posologie de la forme sirop est de 4 mg/kg/jour (enfant) et trois à six cuillères à soupe/jour (adulte). La forme sèche (comprimé) est réservée à l'adulte, à raison d'un comprimé deux à trois fois par jour.

✦ **L'oxomémazine** est une phénothiazine à chaîne latérale aliphatique se caractérisant par un effet :

- sédatif marqué aux doses usuelles d'origine histaminergique et adrénolytique centrale ;
- anticholinergique à l'origine des effets indésirables périphériques ;
- adrénolytique périphérique exposant à un risque d'hypotension orthostatique.

La posologie est, chez l'enfant, de 1 mL/kg/jour et, chez l'adulte, de 10 mL par prise, quatre fois par jour.

✦ **Dérivé du thioxanthène, le piméthixène** est un antihistaminique H_1 qui possède aussi une activité antisérotonine, à l'origine d'effets utéro-toniques.

La posologie est, chez l'enfant de 24 à 30 mois, de 5 mL, deux à trois fois par jour, chez l'enfant de 30 mois à 5 ans, de 5 mL, trois à quatre fois par jour et chez l'enfant de 5 à 15 ans, de 5 mL, cinq à six fois par jour.

Antitussifs antihistaminiques en association à un autre antitussif

Pris isolément, les antihistaminiques anticholinergiques ont une activité antitussive modeste. Leur emploi se justifie par le rôle potentialisateur des effets des antitussifs centraux opiacés auxquels ils sont associés.

✦ **La chlorphénamine** se retrouve associée à un antitussif opiacé, la pholcodine, et à un antiseptique de la classe des biphénols, le biclotymol, dans la spécialité Hexapneumine®. Avec une demi-vie d'élimination de 14 à 25 heures, l'effet maximal de la chlorphénamine est atteint au bout de six heures. Le biclotymol opère une activité antibactérienne sur les cocci Gram positif, antalgique et anti-inflammatoire.

La posologie est, pour la forme sirop enfant, d'une demie (de 15 à 30 kg) à une cuillère-mesure (de 30 à 50 kg) par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de quatre heures minimum, sans dépasser six prises par jour. Pour la forme sirop adulte, elle est de deux cuillères à café par prise, à renouveler en cas de besoin au bout de quatre heures, sans dépasser six prises par jour.

✦ **La mépyramine,** un antihistaminique H_1 à structure éthylènediamine, s'allie au dextrométhorphane dans la spécialité Clarix Dextrométhorphane Mépyramine®. Réservée à l'adulte et à l'enfant de plus de 15 ans, sa posologie est d'une demie à une cuillère à soupe par prise, à renouveler au bout de quatre heures si besoin, sans dépasser quatre prises par jour.

✦ **La prométhazine,** phénothiazine à chaîne latérale aliphatique, est associée à la noscapine dans la spécialité Tussisedal®, à la carbocystéine dans Rhinathiol Prométhazine® ou encore à la méglumine benzoate dans Fluisedal®. La posologie est propre à chacune des spécialités.

Antitussifs d'action périphérique

✦ **Le glycérol** soulage l'irritation associée à la toux sèche en tapissant et en humidifiant la gorge. Il protégerait contre les agressions externes (fumées, pollution…). Il peut être administré dès l'âge de 6 mois, à raison de 5 mL, trois à quatre fois par jour. La dose peut être doublée chez l'enfant de 1 à 6 ans. Petit Drill® ne doit pas être utilisé plus de trois jours sans avis médical.

✦ **L'hélicidine** est une mucoglycoprotéine isolée de la bave d'*Helix pomatia* L., un escargot. Le respect de sa posologie, parfois perçue comme conséquente chez les sujets adultes, de l'ordre de deux cuillerées à soupe trois fois par jour, est essentiel pour obtenir une action antitussive satisfaisante.

Un risque de suremcombrement bronchique, notamment chez le nourrisson et certains patients incapables d'expectoration efficace existe.

La posologie est, chez l'enfant, de 2 mL/kg/jour répartis en trois prises et, chez l'adulte, de deux cuillères à soupe, trois fois par jour.

Mucomodificateurs

Le mucus contient plus de 95 % d'eau contenant des ions et des mucines, des glycoprotéines riches en sucres complexes formant de longues chaînes flexibles. Ce gel, dont l'état d'hydratation est conditionné par les mouvements actifs ioniques transépithéliaux, se compose d'une phase sol très fluide dans laquelle baignent les cils vibratiles et d'une phase gel superficielle viscoélastique, capable de s'écouler et de se déformer. Les mucomodificateurs sont indiqués dans le traitement des troubles de la sécrétion bronchique, notamment au cours des affections bronchiques aiguës. La iatrogénie

est dominée par des troubles digestifs (gastralgies, nausées, vomissements, diarrhées), des céphalées, une somnolence, des vertiges et de rares réactions allergiques.
Si le mécanisme d'action de ces substances a été largement étudié *in vitro*, les études contrôlées portant sur leur efficacité clinique *in vivo* sont peu nombreuses et peu concluantes.

Médicaments actifs sur la phase gel

En jouant sur les propriétés rhéologiques du mucus, les médicaments actifs sur la phase gel favorisent l'évacuation de ce dernier en dehors des voies aériennes pulmonaires, en réduisant sa viscosité [7].

Mucolytiques vrais

✦ **La N-acétylcystéine et la diacétylcystéine** agissent en entraînant une rupture des ponts disulfures existant entre deux fonctions thiol sur les protéines et glycoprotéines des sécrétions bronchiques. Ces substances protégeraient également l'épithélium bronchique vis-à-vis des irritants, préviendraient l'hyperplasie muqueuse et modifieraient l'équilibre de synthèse des glycoprotéines.
Diverses formes pharmaceutiques de N-acétylcystéine peuvent être conseillées : sachet de granules pour solution buvable (avec ou sans sucre selon les laboratoires), solution buvable ou encore comprimé effervescent. La posologie est d'une dose de 200 mg, en trois prises à partir de 7 ans ou en deux prises entre 2 et 7 ans.
✦ **L'erdostéine** exerce son action par l'intermédiaire de ses trois métabolites à groupement thiol libre qui agissent sur la phase gel du mucus en rompant les ponts disulfures des glycoprotéines. Elle est notamment indiquée dans les états d'encombrement des voies respiratoires au cours des poussées aiguës de bronchopneumopathies chroniques obstructives (BPCO), en complément de l'antibiothérapie et de la kinésithérapie respiratoire.
À partir de 15 ans, la dose est de 300 mg, deux fois par jour, pendant 10 jours au maximum.
✦ **La méglumine benzoate,** un mucofluidifiant, se trouve associé au polysorbate 20 dans Fluisédal sans prométhazine®.

Mucorégulateurs

✦ **La carbocistéine** est un dérivé de la cystéine présentant un groupement thiol bloqué. En activant la sialyl-transférase, elle favorise la synthèse de mucines riches en acide sialique au niveau de la muqueuse bronchique, ce qui aurait pour conséquence la création d'un nouvel équilibre entre les mucines neutres et acides. Elle semble aussi présenter une activité anti-inflammatoire sur la muqueuse bronchique diminuant ainsi l'hyperviscosité des sécrétions riches en protéines transsudées.
Il est conseillé d'administrer, chez l'enfant, 100 mg par prise, deux (de 2 à 5 ans) à trois (plus de 5 ans) fois par jour et, chez l'adulte, 750 mg par prise, trois fois par jour, de préférence en dehors des repas.
✦ **La bromhexine et son métabolite, l'ambroxol,** sont employés pour fluidifier les mucus particulièrement épais et visqueux. Ces deux substances sont toutes deux dérivées d'un alcaloïde, la vasicine, issu d'une plante du continent asiatique, la noix de Malabar (*Adhatoca vasica*), utilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour son action sécrétolytique.
Lors de la prise de bromhexine, les études histologiques révèlent des structures lysosomales dans les cellules séreuses des glandes bronchitiques, ce qui diminuerait le nombre de glycoprotéines et la fragmentation des mucines, expliquant alors la baisse de viscosité de l'expectoration [8].
Administré à fortes doses, l'ambroxol augmente la synthèse du surfactant, jouant un rôle de lubrifiant au niveau des voies aériennes et favorisant ainsi le transport du mucus.
La bromhexine est réservée à l'adulte, à raison d'un à deux comprimés, trois fois par jour, sans dépasser cinq jours de traitement. L'ambroxol est administré à la posologie de 60 à 120 mg par jour, en deux prises.
Il existe des formes buvables dosées à 0,3 ou 0,6 % et des comprimés dosés à 30 mg.

Médicaments actifs sur la phase sol, les expectorants

Les expectorants sont des substances qui favorisent l'évacuation du mucus en dehors des voies aériennes pulmonaires, en accroissant son hydratation et son volume. L'hydratation de la muqueuse bronchique améliore l'épuration chez les malades encombrés, comme peuvent le faire des aérosols d'eau, de sérum salé ou de sérum salé hypertonique. Leur effet émollient[1] et adoucissant facilite le passage d'une toux sèche à une toux grasse. Bien que leur effet antitussif ne soit pas clairement établi, ils agiraient par stimulation vagale de la muqueuse gastrique, ce qui induirait une augmentation de la sécrétion séreuse bronchique par voie réflexe.

Dérivés phénoliques

✦ **Le gaïacol créosote** est un dérivé ortho-méthoxylé du phénol, l'un des constituants de la créosote[2] de bois, en particulier de gaïac et de hêtre. Il est retrouvé dans une pommade révulsive[3] et dans plusieurs suppositoires (Bronchodermine®, Bronchorectine® au citral).
✦ **La guaïfénésine** est un dérivé éther-oxyde du gaïacol et du glycérol retrouvé seul dans le sirop Vicks Expectorant® ou associé au bismuth et au cinéole dans le suppositoire Pholcones Bismuth®.

Notes

[1] Qualifie ou désigne une substance qui relâche, détend, amollit.

[2] Mélange liquide de phénols obtenu à partir de divers goudrons.

[3] Substance ou technique destinée à provoquer un afflux de sang dans la peau à proximité d'un organe malade afin de le soulager (ventouses, cataplasme à la moutarde). Actuellement, ces procédés sont moins employés et le terme révulsif concerne essentiellement des médicaments d'usage local qui provoquent une dilatation des vaisseaux sanguins de la peau.

Références

[1] Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT). Antitussifs et grossesse. http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=13

[2] Barniol M, Damase-Michel C. Le conseil pharmaceutique médicamenteux à la femme allaitante. Centre midi-pyrénées de pharmacovigilance et d'information sur le médicament. 2010. www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/Fiches_conseil_allaitement.pdf

[3] Toux de l'adulte. Vidal Recos. www.vidal.fr/recommandations/2737/toux_de_l_adulte/la_maladie/

[4] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Nouvelles restrictions d'utilisation de la codéine dans le traitement de la toux. 21 décembre 2015. http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-restrictions-d-utilisation-de-la-codeine-dans-le-traitement-de-la-toux-Lettre-aux-professionnels-de-sante

[5] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Les médicaments antitussifs contenant de la pholcodine seront désormais soumis à prescription médicale obligatoire. Communiqué du 4 mai 2011. www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Les-medicaments-antitussifs-contenant-de-la-pholcodine-seront-desormais-soumis-a-prescription-medicale-obligatoire-Communique

[6] Damase M. Médicaments de la toux. 9 décembre 2009. http://p2r0910.free.fr/dl/Roneos%20P2%20%282eme%20quad%29/Pharmaco%20PP/Pharmacologie_PP_-_Pr_DAMASE-MICHEL.pdf

[7] Taytard A. Effets des médicaments sur la clairance muco-ciliaire. RESPIR. www.respir.com/doc/abonne/base/EffetsMedicamentsClearanceMucoCiliaire.asp

✦ **La guaïétoline** (Guéthural®) est un homologue supérieur de la guaïfénésine. Elle est réservée à l'adulte à la posologie d'un à deux comprimés, deux à trois fois par jour avant les repas.

✦ **Le sulfogaïacol** s'associe au sodium benzoate dans Passedyl®. Ce sirop s'emploie à la posologie d'une cuillère à café, deux à trois fois par jour chez le nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans et jusqu'à cinq fois par jour chez l'enfant de plus de 5 ans.

Dérivés terpéniques

Les dérivés terpéniques peuvent abaisser le seuil épileptogène.

✦ **La térébenthine,** avec le camphre, l'eucalyptus, le thymol et le lévomenthol, entre dans la composition de la pommade révulsive Vicks Vaporub®, créée dans les années 1890 par un pharmacien de Caroline du Nord (États-Unis), Lunsford Richardson. La pommade s'emploie en application cutanée sur le torse et le cou dès l'âge de 6 ans ou en inhalation à partir de 12 ans.

✦ **La terpine** désigne des monoterpènes obtenus par hydratation des pinènes en milieu acide dilué. Elle est employée comme expectorant, seule (Terpine Gonnon®, Alma®) ou en association avec des huiles essentielles (HE) à visée antiseptique (Euphonyll Expectorant®, Terpone®) et/ou d'autres expectorants (Pulmofluide simple®). Son usage est réservé à l'adulte à raison de trois à quatre cuillères à soupe par jour pour les formes buvables ou jusqu'à huit pâtes à sucer dans la journée (Alma®).

Autres moyens thérapeutiques

Des alternatives aux antitussifs existent dont certaines peuvent être conseillées à l'officine.

Aromathérapie

Les HE s'emploient avec précaution. Il convient de ne pas les utiliser chez la femme enceinte ou allaitante, chez l'enfant de moins de 7 ans, en cas d'épilepsie, d'asthme ou d'insuffisance rénale, de cancer hormono-dépendant.

✦ **Dans un contexte de toux sèche, quinteuse ou du fumeur,** le pharmacien orientera son conseil vers des HE antitussives et décongestionnantes :

- Cyprès, deux gouttes sur un comprimé neutre ou dans une cuillère à café de sirop, trois fois par jour ;
- Sapin de Sibérie, une goutte sur un comprimé neutre, trois fois par jour.

✦ **En cas de toux grasse,** deux HE expectorantes peuvent être proposées :

- Eucalyptus radié, deux gouttes sur un comprimé neutre trois fois par jour, cinq jours ;
- Romarin 1,8-cinéole, deux gouttes sur un comprimé neutre, trois fois par jour [9].



En cas de bronchiolite du nourrisson, les techniques d'augmentation du flux expiratoire, de la toux provoquée ou du drainage rhino-pharyngé pratiquées par un kinésithérapeute sont indiquées.

✦ **Pour une toux mixte,** la Myrte rouge peut être conseillée. Elle sera administrée à la posologie d'une goutte deux fois par jour dans une cuillère de sirop ou d'huile alimentaire ; il est conseillé de préférer la voie cutanée diluée de 5 à 15 %.

Homéopathie

Le conseil homéopathique à visée antitussive est varié. *Bryonia* 5 CH est préféré en cas de toux déclenchée par la parole et *Drosera* 15 CH s'emploie dans la toux sèche, coqueluchoïde, aggravée par la position couchée.

Parmi les spécialités homéopathiques, diverses formes existent : des sirops (Drosetux®, Stodal®), une solution buvable (Pertudoron®), des granules (Stodal®, Drosera composé, Ipeca composé) ou encore des pâtes à sucer (Baudry®, Sambucus®, Pectorales®).

Kinésithérapie respiratoire

La kinésithérapie respiratoire est notamment indiquée dans la prise en charge de la bronchiolite du nourrisson, pathologie pour laquelle la toux signe une atteinte des petites bronches réagissant à l'infection virale en augmentant la sécrétion de mucus. Le désencombrement est obtenu par diverses techniques : augmentation du

flux expiratoire, toux provoquée ou encore drainage rhino-pharyngé [10].

Oligothérapie

Sur une toux à composante allergique, le manganèse peut être intéressant pour stimuler les défenses naturelles sur une période d'un mois. Pour les toux sèches et/ou rauques, l'administration de bismuth, pendant cinq à dix jours, peut être conseillée [11].

Phytothérapie

✦ **Certaines plantes sont traditionnellement utilisées dans la toux grasse** pour leurs propriétés fluidifiantes des sécrétions bronchiques et expectorantes : le marrube blanc (*Marrubium vulgare*), le bourgeon de pin (*Pinus sylvestris*) et l'eucalyptus (*Eucalyptus globulus*). Le pélargonium (*Pelargonium sidoides*) évite, quant à lui, les récidives.

✦ **Sept espèces pectorales sont traditionnellement conseillées dans la toux sèche** car riches en mucilages : le bouillon-blanc (*Verbascum thapsus*), la guimauve (*Althaea officinalis*), la mauve (*Malva sylvestris*), le tussilage (*Tussilago farfara*), le pied-de-chat (*Antennaria dioica*), la violette (*Viola odorata*) et le coquelicot (*Papaver rhoeas*).

Le coquelicot est particulièrement intéressant sur les toux nocturnes grâce aux alcaloïdes sédatifs (papavérine, rhoeadine) qu'il renferme. Des formes prêtes à l'emploi sont disponibles : Mediflor® n° 8, plantes pectorales Iphym®.

✦ **Des sirops à base de plantes offrent une alternative thérapeutique :** à partir de 2 ans, le lierre grimpant, *Hedera helix* (Prospan®) ou l'association plantain, thym et miel (Toplexil Phyto®) ou encore, à partir de 6 ans, l'extrait de baume de tolu et d'ipécacuanha composé (Phytotux®)…

✦ **La forme suppositoire peut être intéressante :** grindélia et gelsemium (Coquelusedal® nourrisson), grindélia, gelsemium et niaouli (Coquelusedal® enfant et adulte) ou eucalyptus et acide ténoïque (Trophires® enfant et adulte)

Prise en charge des symptômes associés

La toux s'accompagne souvent d'autres signes qu'il convient également de prendre en charge.

Symptômes rhinosinusiens

En cas de symptômes rhinosinusiens, le traitement de première intention repose sur :

- le lavage des fosses nasales au sérum physiologique ou à l'eau de mer ;
- des corticoïdes locaux :
- des antihistaminiques (locaux ou systémiques).

Selon des études anglo-saxonnes, l'association d'un anti-histaminique H_1, la bromphéniramine, à raison de 6 mg deux fois par jour à un décongestionnant, la pseudo-éphédrine, à raison de 60 mg trois fois par jour, est possible [12,13]. En France, leur emploi, hors autorisation de mise sur le marché (AMM), impose le respect strict de leurs contre-indications.

La prescription d'un traitement antibiotique n'est pas recommandée si elle n'est pas documentée.

Symptômes évocateurs de reflux gastro-œsophagien

La toux causée par un reflux gastro-œsophagien (RGO) est prise en charge avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) (esoméprazole, lansoprazole, pantoprazole, oméprazole, rabéprazole) sur une durée initiale de deux mois. Le traitement peut être poursuivi en recherchant la dose minimale efficace.

Symptômes d'asthme

Une toux supposée associée à un terrain asthmatique demande un traitement d'épreuve avec corticoïde et/ou bronchodilatateur inhalé. Le corticoïde vise à contrôler l'inflammation bronchique et représente le principal traitement de fond de l'asthme. Le bronchodilatateur a pour objectif de lever le bronchospasme, soit en cas de symptômes aigus (fénotérol, pirbutérol, salbutamol, terbutaline), soit en traitement de fond d'appoint des corticoïdes inhalés (salmétérol, formotérol).

Bronchopneumopathie chronique obstructive

Chez un patient atteint de BPCO, le sevrage tabagique est la seule mesure réellement efficace contre la toux [14].

Conclusion

En pratique, la thérapeutique antitussive se restreint souvent à la codéine et ses dérivés, l'oxomémazine et l'hélicidine pour les toux sèches et à la carbocistéine et l'acétylcystéine dans les toux grasses. La connaissance de l'ensemble des principes actifs disponibles sur le marché permet de proposer une alternative éclairée devant des toux ne cédant pas avec les antitussifs les plus courants.

Devant la demande toujours croissante d'une médecine "plus naturelle" de la part des patients, d'autres thérapeutiques sont susceptibles de compléter, voire remplacer un traitement allopathique : aromathérapie, homéopathie, oligothérapie, phytothérapie… Cette prise en charge sera complète dès lors que des symptômes associés seront identifiés et traités.

Références

[8] Gillot. Antitussifs et expectorants (mucolytiques). Janvier 2008. http://gillot55.free.fr/Articles/2008-01-06_Antitussifs_et_expectorants.htm

[9] Goeb P, Pesoni D. Huiles essentielles. Guide d'utilisation. 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Ravintsara; 2013.

[10] Groupe kinésithérapie. Désencombrement bronchique. Techniques. RESPIR. www.respir.com/doc/abonne/base/KineDesencombrementTechniques.asp

[11] Oligomed. Se soigner par l'oligothérapie. Paris: Palais royal; 2006. www.oligomed.com/guide_oligotherapie.pdf

[12] Madison JM, Irwin RS. Pharmacotherapy of chronic cough in adults. Expert Opin Pharmacother. 2003;4(7):1039-48.

[13] Al Mobeireek AF, Al Sarhani A, Al Amri S et al. Chronic cough at a non teaching hospital: are extrapulmonary causes overlooked ? Respirology. 2002;7(2):141-6.

[14] Société française d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie de la face et du cou (SFORL). La toux chronique chez l'adulte. Recommandation pour la pratique clinique. file:///C:/Users/derriene/Downloads/RPC6_Toux_court.pdf

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Conseils associés à la délivrance de médicaments antitussifs

Pierre DALIBON
Docteur en pharmacie

c/o Elsevier Masson,
65 rue Camille-Desmoulins,
92442 Issy-les-Moulineaux
cedex, France

Une toux récente est souvent la conséquence d'une infection bénigne des voies aériennes supérieures pouvant être prise en charge au comptoir. Il convient de poser les bonnes questions pour orienter le choix du traitement, de rappeler les règles hygiéno-diététiques et de savoir déceler les situations à risque nécessitant une consultation médicale.

Mots clés - antitussif ; conseil à l'officine ; interrogatoire ; règle hygiéno-diététique ; toux

Giving advice when dispensing cough medicines. A recent cough is often the consequence of a benign infection of the upper airways which can be treated over the counter. It is important to ask the right questions to guide the patients in their choice of treatment, to remind them of the hygiene and dietary rules to follow and to know how to identify high-risk situations requiring medical attention.

Keywords - cough; cough medicine; hygiene and dietary rules; pharmacy advice; questioning

La toux motive fréquemment une demande de conseil à l'officine. Plusieurs questions essentielles doivent orienter ce dernier [1] :

- La toux vous concerne-t-elle personnellement ou une autre personne ?
- Depuis combien de temps ?
- Êtes-vous gêné par des sécrétions abondantes ?
- Qu'avez-vous déjà pris ?
- Quels sont les autres signes (nez, gorge…) ?
- Fumez-vous ?
- Avez-vous l'estomac fragile ?

Les bons réflexes au comptoir

La toux sèche, inutile et fatigante, peut être prise en charge par des antitussifs.

La toux grasse, quant à elle, doit être respectée au premier abord.

L'emploi de mucomodificateur peut être envisagé dans un second temps si les symptômes persistent.

Les demandes d'un sirop à base de codéine (ou d'une spécialité en particulier) chez un adulte jeune doivent faire craindre un usage détourné pour la réalisation d'une boisson euphorisante, le *purple drank*, dénommée ainsi en raison de sa couleur violette. Elles doivent faire l'objet d'un refus (*encadré 1*).

Les règles hygiéno-diététiques

Le conseil officinal est l'occasion de mettre en avant le respect de règles hygiéno-diététiques simples mais efficaces :

- instaurer un sevrage tabagique, l'utilisation transitoire de substituts nicotiniques empêchant l'irritation de la gorge ;
- supprimer les atmosphères enfumées (cheminée à foyer ouvert…) ;
- humidifier l'air ambiant, ce qui améliore l'activité ciliaire bronchique ;
- boire beaucoup d'eau pour favoriser l'hydratation du mucus ;

Encadré 1. Le phénomène du *purple drank*

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met en garde contre l'emploi détourné des médicaments antitussifs opiacés et antihistaminiques H_1 à des fins récréatives, chez des adolescents ou des jeunes adultes.

Venant tout droit des États-Unis où ce cocktail composé de sirop à base de codéine, de prométhazine et de soda sévit depuis les années 1990, l'usage du *purple drank* a été signalé pour la première fois en France en 2013.

Procurant un effet euphorisant et une sensation de bien-être, il est depuis en augmentation constante. L'ANSM a mis en garde, le 10 mars 2016, l'ensemble des professionnels de santé vis-à-vis de cette pratique, les invitant à faire preuve de vigilance face à toute demande suspecte de ces médicaments [2]. La mixture, aussi dénommée *lean* ou encore *syzzurp,* peut notamment provoquer convulsions, perte de connaissance, coma et dépressions respiratoires.

Adresse e-mail : dalibonpierre@gmail.com (P. Dalibon).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.007

• dormir la tête surélevée afin de faciliter l'expectoration.

La mise en place des règles hygiéno-diététiques constitue le traitement principal des toux intéressant l'enfant de moins de 2 ans (*encadré 2*).

Les limites du conseil

Le pharmacien doit être vigilant devant des signes avant-coureurs de pathologies sous-jacentes ou de complications [3].

Il convient d'orienter le patient vers une consultation médicale devant :

- une fièvre supérieure à 38,5 °C ;
- une toux chronique (au-delà de trois semaines) ;
- une douleur thoracique ;
- une toux déclenchée à l'effort (asthme, insuffisance cardiaque, cardiomyopathie…) ;
- une toux déclenchée en position allongée (RGO) ;
- une toux associée à des troubles importants de la déglutition : il peut s'agir d'un corps étranger ou d'une fausse route alimentaire, l'emploi abusif d'anesthésiques locaux, retrouvés dans divers collutoires et pastilles (lidocaïne, tétracaïne), étant une cause notoire de fausse route ;
- une toux avec hémoptysies[1] ;
- une toux accompagnée de difficultés pour respirer ou pour avaler ;
- une toux sèche et répétitive chez une personne âgée [1] ;
- toutes les toux associées à un mauvais état général.

Encadré 2. Prise en charge de la toux chez l'enfant de moins de 2 ans

Depuis mars 2011, tous les antitussifs et les mucomodificateurs sont contre-indiqués chez l'enfant de moins de 2 ans suite à l'observation de cas de détresse respiratoire [4]. Le traitement fait appel au respect des mesures hygiéno-diététiques :

- réaliser un lavage du nez régulier (sérum physiologique, mouche-bébé) ; jusqu'à 3 mois le nourrisson privilégie la respiration nasale parce qu'elle lui facilite la prise en toute sécurité des biberons ou du sein, il est donc essentiel de lui nettoyer le nez avant chaque biberon et avant le coucher ;
- donner souvent à boire ;
- maintenir une atmosphère fraîche dans sa chambre (entre 19 et 20 °C) ;
- se laver les mains avant de lui prodiguer les soins ;
- ne pas l'exposer au tabac.

Bien que limité, le conseil du pharmacien peut s'orienter vers des spécialités homéopathiques (Stodal® granules), des suppositoires (Coquelusedal® nourrisson) ou encore des dispositifs médicaux à base de glycérol à partir de 6 mois (Balso kids®, anciennement Petit Drill®).



Un traitement antitussif ne doit pas dépasser cinq jours.

L'association d'un antitussif et d'un mucomodificateur est irrationnelle. En supprimant le réflexe de la toux avec l'antitussif, le mucus, rendu fluide par le mucomodificateur, s'accumule inexorablement au niveau pulmonaire au lieu d'être expulsé.

Les conseils de prise

Si la toux résiste à une posologie usuelle, il ne faut pas augmenter les doses. Un traitement ne doit pas dépasser cinq jours et l'emploi d'une autre classe d'antitussif en relais est déconseillé. Une consultation médicale s'impose.

Il convient de ne pas prendre le mucomodificateur avant le coucher afin d'éviter une accumulation des sécrétions bronchiques et de respecter un délai de quatre heures entre la dernière prise et le coucher. Sa prise juste avant ou après un repas protège le mucus de l'estomac. Un traitement mucomodificateur ne doit pas dépasser huit à dix jours. Si les symptômes persistent, une consultation médicale est nécessaire. En cas d'intolérance digestive (gastralgie, nausées, diarrhées), la dose peut être réduite.

En raison de la présence d'alcool dans de nombreuses spécialités, il apparaît opportun d'éviter leur emploi chez les anciens alcooliques, la femme enceinte et l'enfant.

Enfin, les sirops ne se conservent pas plus de deux mois après ouverture et certaines formes "sans sucre" pas plus de 15 jours.

Conclusion

Alors que la plupart des demandes spontanées se résolvent aisément à l'aide d'un conseil adapté, le pharmacien sera particulièrement vigilant devant des situations nécessitant le regard d'un médecin. Les modalités de prise, la conservation après ouverture et l'observance doivent faire l'objet de recommandations au comptoir de l'officine.

Note

[1] Rejet par la bouche d'une quantité de sang provenant de la portion sous-glottique de l'appareil respiratoire survenant souvent à l'occasion d'une quinte de toux.

Références

[1] Moreddu F. Le conseil associé à une demande spontanée. 3e éd. Rueil-Malmaison: Pro Officina; 2011.

[2] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Usage détourné de médicaments antitussifs et antihistaminiques chez les adolescents et les jeunes adultes. Point d'information. 10 mars 2016. http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Usage-detourne-de-medicaments-antitussifs-et-antihistaminiques-chez-les-adolescents-et-les-jeunes-adultes-Point-d-Information

[3] Bontemps F. Le conseil à l'officine dans la poche. 7e éd. Rueil-Malmaison: Pro Officina; 2012.

[4] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Nouvelles modalités de prise en charge de la toux chez le nourrisson (enfant de moins de 2 ans). Point d'information. 28 octobre 2010. http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Nouvelles-modalites-de-prise-en-charge-de-la-toux-chez-le-nourrisson-enfant-de-moins-de-2-ans-Point-d-information

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Plantes, compléments alimentaires et nutraceutique, une réglementation complexe

Loïc BUREAU[a,*,b]
Professeur associé en nutraceutique, directeur de l'Ifas

[a] Faculté de pharmacie, Université de Rennes-I, Avenue du Professeur-Léon-Bernard, 35000 Rennes, France

[b] Institut de formation des acteurs de santé (Ifas), 42 rue d'Arnage, 72100 Le Mans, France

Compléments alimentaires et produits nutraceutiques soulèvent une problématique d'interface entre les aliments et les médicaments. Maîtriser les définitions est nécessaire. Au-delà de l'évolution de la réglementation des plantes médicinales, le périmètre du monopole pharmaceutique est remis en question. La notion d'homéostasie constitue une piste pour distinguer les effets physiologiques des effets pharmacologiques et permettre au pharmacien de conseiller à meilleur escient.

Mots clés - allégation ; complément alimentaire ; homéostasie ; nutraceutique ; plante médicinale ; réglementation

Plants, dietary supplements and nutraceuticals, complex regulations. Dietary supplements and nutraceutical products highlight the issue of the interface between food and medicines. Awareness of the various definitions is necessary. Beyond the evolutions in the regulation of medicinal plants, the boundaries of the pharmaceutical monopoly are challenged. The notion of homeostasis is a potential means of distinguishing between the physiological and pharmacological effects and enabling the pharmacist to provide the best advice possible.

Keywords - claim; dietary supplement; homeostasis; medicinal plant; nutraceutical; regulation

Les compléments alimentaires à base de plantes se multiplient sur le marché. Parallèlement, la réglementation relative aux plantes dans les compléments alimentaires ne cesse d'évoluer : 2014, publication de l'arrêté, dit "arrêté plantes", établissant la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires [1] ; mars 2015, notification de la liste BelFrit auprès de la Commission européenne[1] ; avril 2016, élargissement de ces listes. De nombreuses questions sont soulevées avec l'émergence de la problématique nutraceutique de ces produits dits "frontières". En particulier, quelles sont les répercussions de ces évolutions sur l'activité officinale, le périmètre du monopole pharmaceutique et l'avenir de la phytothérapie ?

Les compléments alimentaires

✦ **Selon la directive 2002/46/CE [2] et le décret du 20 mars 2006 [3],** les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires destinées à compléter un régime alimentaire normal. Ils constituent une source concentrée de nutriments (vitamines, minéraux), de substances nutritionnelles (fibres, acides gras) ou à effets physiologiques, seuls ou combinés. Sous cette appellation se trouvent les produits phytochimiques (microconstituants végétaux tels les polyphénols et caroténoïdes [quercétine, curcumine, resveratrol, lycopène…]), les préparations à base de plantes (poudres, extraits, huiles essentielles [HE]) et autres biomolécules (chitosan, chondroïtine, glucosamine).

✦ **Les compléments alimentaires sont commercialisés sous forme de doses** (unités de prises mesurées de faible quantité) comme les formes pharmaceutiques (gélules, comprimés). Avant leur mise sur le marché, ils font l'objet d'une déclaration auprès de la Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) selon la procédure (télédéclaration depuis avril 2016), conformément aux exigences des articles 15 et 16 du décret n° 2006-352, selon que les ingrédients sont autorisés en France ou dans un État membre de l'Union européenne (UE) [3].

Les plantes médicinales

✦ **Dans la Pharmacopée,** une plante médicinale est une drogue végétale (partie de plante). En langage courant, "poudre de plante" signifie poudre de drogue végétale. Une espèce botanique peut fournir plusieurs drogues végétales : pissenlit (racine, feuille), cassissier (feuille, fruit). À l'inverse, une plante médicinale peut être issue d'espèces différentes. Ainsi, le cynorrhodon provient de diverses espèces du genre *Rosa* (*R. canina*, *R. pendulina*), de même pour des plantes telles que l'aubépine, le tilleul ou la noix de kola.

✦ **La Pharmacopée française contient deux listes de plantes**

Note

[1] Dans le cadre du projet européen BelFrIt, trois pays, la Belgique, la France (DGCCRF) et l'Italie, ont décidé en 2012 d'unir leurs efforts pour élaborer une liste commune de plantes dont l'emploi pourrait être admis dans les compléments alimentaires, sous réserve que les fabricants respectent les exigences de qualité imposées par le droit européen [7].

Adresse e-mail : loic.bureau@univ-rennes1.fr (L. Bureau).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.008

Tableau 1. **Exemples de plantes admises dans les compléments alimentaires.**	
Catégories de plantes	**Exemples d'espèces végétales**
Traditionnelles en alimentation	Cerise des Antilles (acérola), igname indigène
Plantes libérées inscrites à la Pharmacopée	Bouillon-blanc, grande bardane, sauge officinale
Plantes médicinales à usage thérapeutique exclusif	Aloès, boldo, bourdaine, marronnier d'Inde, pavot de Californie, séné, valériane
Plantes nouvelles en alimentation	Bugle rampante, croix de Malte, damiana, forsythia, nerprun purgatif, noix de malabar

médicinales : la liste A concerne les plantes utilisées traditionnellement et la liste B, les plantes dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique. Actualisées en juillet 2016, elles sont accessibles en ligne sur le site de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) [4]. Les plantes apparaissant sur fond grisé dans la liste A ont également des usages alimentaires et/ou condimentaires et peuvent être vendues par des personnes autres que les pharmaciens depuis la parution du décret n° 2008-841 en août 2008 [5].

Plantes et compléments alimentaires

✦ **Trois catégories de plantes** (et préparations) peuvent être employées dans la fabrication des compléments alimentaires (*tableau 1*) :

- les parties de plantes consommées traditionnellement en alimentation (y compris celles figurant au catalogue des nouveaux aliments dits “novel food”), tels fruits et légumes, céréales, fruits secs, épices et aromates ou nouvelles espèces légumières ;
- les plantes autorisées par l'“arrêté plantes” étendu à la liste des plantes dites “éligibles article 15” accessible sur le site de la DGCCRF (899 espèces végétales) [6] ;
- les plantes non autorisées en France, mais utilisées légalement dans d'autres États membres de l'UE, dès lors que les compléments alimentaires concernés font l'objet de la déclaration prévue à l'article 16 (reconnaissance mutuelle) [3], en particulier, les plantes de la liste BelFrit (1 029 plantes) [7] et celles de l'arrêté roumain notifié à la Commission européenne en avril 2015 et autorisant 2 647 parties de plantes (1 350 espèces) dans les compléments alimentaires [8].

✦ **De nombreuses plantes médicinales “non libérées”** ont fait leur apparition depuis une dizaine d'années dans les compléments alimentaires, conduisant à une forme d'autorisation implicite du fait de la procédure dite “article 16”. En principe, sont exclues de ce cadre les plantes médicinales destinées à un usage exclusivement thérapeutique (médicinales par destination) ou renfermant des substances pharmacologiques (médicinales par fonction). La réalité n'est pas aussi simple : par exemple, extraits et préparations de plantes peuvent être utilisés à des fins d'additifs technologiques (arômes, colorants), donc théoriquement en faible dose.

Différencier complément alimentaire et phytomédicament

✦ **Avant leur mise sur le marché,** les compléments alimentaires font l'objet d'une déclaration alors que les phytomédicaments requièrent une autorisation de mise sur le marché (AMM). La différence est conséquente avec, respectivement, un contrôle *a posteriori* et *a priori*.

✦ **Les niveaux d'exigences des dossiers ne sont pas comparables** avec davantage de contrôles et de garanties de sécurité pour les phytomédicaments. Par définition, les compléments alimentaires ne peuvent pas revendiquer d'effets thérapeutiques : leur étiquetage, leur présentation et la publicité qui en est faite n'attribuent pas à ces produits des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie humaine, et n'évoquent pas ces propriétés selon l'article 8 du décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 [3]. En clair, le complément alimentaire ne soigne pas. Le médicament est, quant à lui, définit par présentation (présenté comme ayant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines) mais également par fonction (pouvant être utilisé chez l'homme ou administré en vue de restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique) [9]. En cas de doute, le produit sera considéré comme un médicament. Malgré la jurisprudence qui a déjà requalifié des compléments alimentaires à base de plantes en médicaments, l'“arrêté plantes” change la donne, notamment le périmètre du monopole des pharmaciens [10].

Contenu de l'“arrêté plantes”

✦ **Entré en vigueur le 1er janvier 2015,** l'“arrêté plantes” établit la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires

Références

[1] Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Journal officiel de la République française du 17 juillet 2014. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id

[2] Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires. Journal Officiel L 183 du 12 juillet 2002. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002L0046:20060421:FR:PDF

[3] Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Version consolidée au 12 septembre 2016. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341

[4] Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM). Substances d'origine végétale. http://ansm.sante.fr/Mediatheque/Publications/Pharmacopee-francaise-Substances-d-origine-vegetale

[5] Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du Code de la santé publique. Journal Officiel de la République française du 26 août 2008. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019375944&dateTexte=&categorieLien=id

[6] Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCR). Liste des plantes éligibles à l'article 15. www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/teleicare/Table-Plantes.pdf

(annexe I) et fixe leurs conditions d'emploi. En tout, 540 espèces végétales, soit plus d'un millier de matières premières végétales, sont concernées. Pour une même espèce, plusieurs parties peuvent être utilisées (par exemple, graine, bourgeon de feuille et écorce du marronnier d'Inde).

✦ **Parmi ces plantes :**

- 100 sont traditionnellement alimentaires (soja, canneberge) ;
- 100 autres, non médicinales exclusives ; il s'agit des plantes dites "libérées" ou "de vente libre" (tilleul, menthe poivrée…) ;
- 100 encore, médicinales exclusives, donc au sens strict, c'est-à-dire inscrites à la Pharmacopée mais non libérées (harpagophytum, échinacée, eschscholtzia…) ;
- plus de 200 plantes, enfin, peuvent être qualifiées de "nouvelles" car relativement méconnues en France (bugle rampante, baccharis…) et issues de pharmacopées traditionnelles, entre autres asiatiques (asperge chinoise, angélique du Japon) [11].

✦ **L'article 11 de l'"arrêté plantes" apporte une limite :** « *ne peuvent pas entrer, dans la fabrication des compléments alimentaires, les préparations de plantes pour lesquelles un usage médical bien établi a été identifié par le Comité des médicaments à base de plantes (HMPC* [Committee on Herbal Medicinal Products]*) de l'Agence européenne des médicaments (EMA* [European Medicines Agency]*), dans les conditions de cet usage* ».

✦ **En termes de conditions d'emploi,** il est fait mention de substances à surveiller, c'est-à-dire qui doivent être dosées (substances bioactives) ou recherchées (substances indésirables). Des restrictions sont précisées : par exemple, interdiction de l'HE de sauge officinale, dosage de la caféine (noix de kola) et recherche d'alcaloïdes pyrrolizidiniques (bourrache). Des conseils sont formulés : ainsi, dans le cas du thé, « *les recommandations d'emploi ne doivent pas conduire à une ingestion quotidienne d'EGCG (EpiGalloCatéchine Gallate) supérieure à 300 mg* ». Des avertissements doivent, par ailleurs, figurer sur l'étiquetage, comme pour le thé, « *déconseillant* [sa] *prise en dehors des repas, ainsi que* [sa] *consommation par les enfants, les adolescents, les femmes enceintes ou allaitantes* ». Pour le soja enfin, « *la portion journalière recommandée ne doit pas conduire à une ingestion d'isoflavones supérieure à 1 mg/kg de poids corporel (exprimées comme aglycone). L'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'usage chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein* ». L'article 7 précise que « *toute préparation de plante entrant dans la fabrication d'un complément alimentaire doit faire l'objet d'une identification et d'une caractérisation permettant d'en garantir la qualité* ».

✦ **Les fabricants doivent tenir à disposition des instances de contrôle** toutes les informations figurant en annexe II. Les exigences auxquelles doivent satisfaire les responsables de la mise sur le marché de ces préparations de plantes et des compléments alimentaires en contenant sont détaillées dans l'annexe II pour la caractérisation et l'annexe III pour la sécurité (niveau d'exposition et données toxicologiques).

Une problématique d'interface

✦ **La plupart des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée sont devenues alimentaires** comme plus de 200 plantes nouvelles. Par définition, ces plantes ont en commun d'être associées à des effets physiologiques. Les compléments alimentaires à base de plantes n'ont pas de valeur nutritionnelle à proprement parler : valeur énergétique et apports en macronutriments (glucides, lipides et protides) non significatifs pour couvrir l'apport énergétique total (AET) ; apports micronutritionnels (vitamines, minéraux et oligo-éléments) négligeables à quelques exceptions près (vitamine C de l'acérola ou silice de la prêle…).

✦ **Leur intérêt est ailleurs :** ils sont source de phytochimiques, substances à effets physiologiques. Les effets de l'harpagophytum (iridoïdes), de l'eschscholtzia (alcaloïdes) ou de la valériane (acides valéréniques sans valépotriates), de nature médicinale, ne relèvent pas du registre nutritionnel commun. Ces effets biologiques bénéfiques pour la santé, au-delà du nutritionnel, illustrent l'idée d'un positionnement intermédiaire entre l'alimentaire et le pharmaceutique. Même si entre nutritionnel et pharmacologique, la notion de physiologique nécessite d'être éclairée, le concept de nutraceutique peut s'avérer une approche pertinente.

Nutraceutique

✦ **Nutraceutique est un néologisme** créé à la fin des années 1980 à partir du préfixe "nutri" de "nutriment" ou "nutrition" et du suffixe "ceutique" de "pharmaceutique" ou "thérapeutique" par un médecin américain, Stephen L. De Felice. Il caractérise les aliments ou leurs composants qui présentent des propriétés médicales utilisées en thérapeutique.

À l'origine de l'histoire de la nutraceutique se trouve la carnitine, présente dans la viande, et biosynthétisée à partir d'acides aminés. Son rôle dans la mitochondrie sur le métabolisme des acides gras présente un intérêt et des applications potentielles en thérapeutique. Mais du fait de son caractère naturel, aucun laboratoire pharmaceutique n'a souhaité s'engager dans des essais cliniques lourds à des fins d'AMM. En effet, les substances naturelles bénéficient difficilement

de protection industrielle. C'est dans ce contexte que S. De Felice a créé le terme de "nutraceutique" pour qualifier les substances naturelles qui présentent des propriétés thérapeutiques mais ne peuvent pas obtenir le statut de médicament pour des raisons économiques et/ou financières, d'où le titre explicite donné par André Rougereau pour la traduction française de l'ouvrage du médecin américain : *La révolution nutraceutique : la redécouverte médicale des substances naturelles* [12].

✦ **Très rapidement, le concept original de nutraceutique a été exploité par le marketing,** pour lequel c'est la santé qui fait vendre. Un florilège de déclinaisons plus ou moins fantaisistes s'en est suivi entre alicaments, aliments santé, aliments fonctionnels, nutrithérapie, voire cosméceutiques D'origine naturelle, les plantes médicinales entrent dans le périmètre du concept. La question de fond repose sur la nature de l'effet physiologique au regard du concept nutraceutique.

Les allégations santé

✦ **Le règlement (CE) n° 1924/2006** est le texte cadre relatif aux allégations nutritionnelles et de santé des denrées alimentaires [13]. Par allégation, il faut comprendre tout message, ou toute représentation non obligatoire, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des caractéristiques particulières. Outre les allégations générales (pur jus, origine géographique, sans conservateur...), l'allégation nutritionnelle est relative à la présence ou l'absence de nutriments (macro- ou micronutriments) : par exemple, « *à teneur réduite en lipides* » (ou allégé) ou encore « *l'eau minérale X source de magnésium* ». L'allégation fonctionnelle évoque le rôle d'un nutriment, comme « *le lait source de calcium qui contribue au maintien du capital osseux* ». L'allégation santé se réfère à l'existence d'une relation entre un composant et la santé : par exemple, « *les stérols végétaux contribuent au maintien d'une cholestérolémie normale* ». Les allégations relatives à la réduction d'un risque de maladie ne sont, quant à elles, pas autorisées en Europe. Le niveau des exigences pour constituer les dossiers de justification de ces dernières a jusqu'à présent fait obstacle à leur développement.

Le règlement (UE) n° 432/2012, entré en application en décembre 2012, autorise 222 allégations de santé génériques [14]. Il s'agit d'allégations fonctionnelles de nature physiologique visant à contribuer au maintien des fonctions normales de l'organisme (*encadré 1*).

Le comité d'expert en nutrition de l'*European Food Safety Agency* (Efsa), qui évalue les dossiers d'autorisation d'allégation, a formulé un avis négatif pour la majorité des demandes d'allégations concernant les plantes. Trois principaux motifs de rejet sont à retenir : l'insuffisance de caractérisation de l'ingrédient à base de plante, une relation non établie entre les composants de l'ingrédient et la santé, et, enfin, l'insuffisance ou le défaut de preuves chez le sujet sain. Les études menées *in vitro, ex vivo* ou chez l'animal ne sont pas retenues. Seuls les essais cliniques chez l'homme sain sont pris en considération. Or, dans le cas des plantes médicinales, les essais menés chez l'homme l'ont généralement été dans le cadre d'états physiopathologiques.

Des avis négatifs récents ont été formulés : les preuves présentées ne sont pas suffisantes pour établir une relation de cause à effet entre la consommation de l'extrait aqueux standardisé de haricot blanc (*Phaseolus vulgaris* L.) et la réduction du poids corporel (juillet 2014) ou encore entre la consommation de proanthocyanidines de canneberge et la réduction de la colonisation bactérienne du tractus urinaire par inhibition de l'adhérence d'*Escherichia coli P-fribriae* aux cellules uro-épithéliales (juillet 2013). Cependant, pour échapper à cette contrainte, certains laboratoires n'hésitent pas à mettre sur le marché lesdits produits en tant que dispositifs médicaux, ce qui est source de confusion chez les confrères officinaux.

La notion d'effet physiologique

Les apports en vitamine C (kiwis, acérola) ou en silicium (prêle, bambou) sont bien nutritionnels. Ceux en iridoïdes (harpagophytum) ou en alcaloïdes (eschscholtzia) le sont moins. Ceux en caféine (noix de kola), en anthocyanes (cassis, myrtille), en quercétine (pomme, oignon) ou encore en caroténoïdes (carotte) le sont peu ou prou, mais restent de nature physiologique.

✦ **L'évaluation des préparations à base de plantes est délicate :** elle dépend du profil phytochimique et de la quantité consommée. Effets multicibles des constituants (souvent polyfonctionnels) et variabilité du profil phytochimique (le "totum") compliquent encore l'interprétation,

Encadré 1. **Exemples d'allégations nutritionnelles du registre européen [13]**

✦ **La vitamine C** contribue au fonctionnement normal du système immunitaire.
✦ **La vitamine E** contribue à protéger les cellules contre le stress oxydatif.
✦ **Le chrome** contribue au maintien d'une glycémie normale.
✦ **Le magnésium** contribue au fonctionnement normal du système nerveux.
✦ **Le zinc** joue un rôle dans le processus de division cellulaire.

Références

[7] Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCR). Liste européenne des plantes et champignons potentiellement utilisables dans les compléments alimentaires. www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/imgs/breve/2014/documents/harmonized_list_Section_A.pdf

[8] Bureau L. Plantes médicinales et compléments alimentaires à base de plantes. Phytothérapie. 2015;13(5):335-44.

[9] Code de la santé publique. Article L. 5111-1 modifié par Loi n° 2007-248 du 26 février 2007 - art. 3. Journal Officiel de la République française du 27 février 2007. www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689866&dateTexte=&categorieLien=cid

[10] Cour de cassation. www.legifrance.gouv.fr/rechJuriJudi.do?reprise=true&page=1

[11] Bureau L. L'arrêté "plantes et compléments alimentaires" : la phytothérapie remise en question. Phytothérapie. 2014;12:265-83.

[12] De Felice S, Rougerau A. La révolution nutraceutique : la redécouverte médicale des substances naturelles. Paris: Frison-Roche, Nauwelaerts; 1990.

[13] Règlement (CE) n° 1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires. Journal Officiel de l'Union européenne du 30 décembre 2006. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:012:0003:0018:FR:PDF

Références

[14] Règlement (UE) n° 432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles. Journal Officiel de l'Union européenne du 25 mai 2012. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:FR:PDF

[15] Bureau L. Entre publicité et science, 20 ans d'ingrédients minceur : quels enseignements en tirer. Congrès Benefiq 2014 des ingrédients santé ; 24 septembre 2014; Québec (Canada).

[16] Bureau L. La phytothérapie pertinente. Chambéry: Altal; 2012.

Remerciements
À Françoise Le Devehat, maître de conférences des Universités à l'Université de Rennes (35), pour sa contribution à la réflexion et la relecture.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

surtout face à des pathologies plurifactorielles. L'approche binaire aliment-médicament, sujet sain-malade et physiologique-pharmacologique s'accommode mal de la réalité biologique complexe : un *continuum* d'états intermédiaires physiopathologiques à caractère évolutif.

Les médicaments présentent des propriétés destinées à restaurer, corriger ou modifier les fonctions physiologiques. Cependant, le comité de santé publique du Conseil de l'Europe se réfère à l'homéostasie comme modèle pour distinguer les aliments, y compris les compléments alimentaires, des produits médicinaux.

L'Efsa définit trois niveaux de consommation qui représentent des facteurs d'exposition distincts en importance et durée. Au sens de l'équilibre du milieu intérieur, l'homéostasie caractérise l'état de personnes dont les paramètres biologiques restent dans des limites considérées normales. Ainsi, les compléments alimentaires présentent des effets physiologiques de maintien, de soutien ou d'optimisation des fonctions physiologiques normales.

✦ **Les différences deviennent subtiles,** notamment pour les produits dits "frontières". Deux éléments sont importants : la finalité de l'usage ou de l'effet attendu (présentation) et la nature de l'effet induit (fonction). Un synopsis du positionnement des compléments alimentaires, produits nutraceutiques et médicaments ainsi que leurs fonctions respectives autour du maintien d'une physiologie normale illustre la problématique [15]. Sans être des nutriments et sans propriétés réellement pharmacologiques, mais possédant des effets physiologiques, les ingrédients issus des plantes entrent dans le champ de la définition de la nutraceutique et offrent des perspectives d'allégations futures sous la forme générique « *contribue au fonctionnement normal de l'organisme* ».

✦ **Une activité physiologique complémentaire ou adjuvante** d'un traitement médicamenteux et/ou la contribution à la réduction d'un risque de complications sont intéressantes dans le cadre d'une prise en charge globale du patient, comme chez le diabétique : réduction de l'impact glycémique par la gomme de guar ; action antioxydante des polyphénols contribuant à réduire les processus de stress oxydatif impliqués dans les complications ; action synergique avec les antibiotiques des proanthocyanidines de canneberge par inhibition de la production de biofilms ; actions complémentaires des phytostérols, gommes et substances cholagogues dans les états d'hypercholestérolémie modérée.

Conséquences pour le pharmacien

L'avantage – un afflux de nouveaux compléments alimentaires à base de plantes – contrebalance l'inconvénient que constitue la disparition de nombreux phytomédicaments. Cependant, nombre des plantes autorisées dans les compléments alimentaires sont méconnues des équipes officinales (dattier chinois, griffe de chat, boule-de-neige…).

✦ **Savoir différencier complément alimentaire et phytomédicament** est primordial. Concernant les compléments alimentaires, la formation initiale étant limitée, l'acquisition de compétences nouvelles devient essentielle. À l'inverse, la tentation de la facilité du "prévendu" conduit malheureusement à la situation qui se profile : référencer les produits sur la base de l'intérêt en terme de bénéfice santé pour le client et non sur des considérations simplement marketing devient stratégique. Le quotidien révèle souvent des écarts entre la théorie et la réalité.

✦ **L'avenir du pharmacien passe par la réelle valeur ajoutée santé**, qui justifie l'existence du monopole. Conseiller des produits à caractère nutraceutique en traitement de terrain des pathologies ou en complément en tant qu'adjuvants dans le traitement des maladies chroniques offre un potentiel important. Ainsi, en cas de poussée d'herpès, il est intéressant de proposer un conseil associé sous la forme d'un complément alimentaire multivitamines et multiminéraux bien dosé pour permettre une réponse biologique immunitaire adaptée. De même, s'assurer d'un bon apport physiologique en magnésium lors de la délivrance de psychotropes est souhaitable. À côté de l'approche commerciale, il reste une place pour la phytothérapie raisonnée (ou pertinente) sur des bases pharmaco-cliniques (étayées par les méta-analyses) [16]. Tous les produits à base de plantes ne se valent pas.

Conclusion

Sur fond d'évolution réglementaire, les compléments alimentaires font à nouveau l'actualité. Il faut maintenant admettre que certains présentent des effets physiologiques de type médicinal sans réelle valeur nutritionnelle. Cela participe à la reconnaissance implicite du concept de produit nutraceutique, à la frontière entre denrée alimentaire et médicament.

La question de l'avenir de la phytothérapie est soulevée. Toutefois, la libéralisation des produits à base de plantes s'accompagne d'un accroissement des niveaux de qualité et de sécurité. Une réflexion de l'ensemble de la profession sur ces sujets semble opportune. La concurrence basée sur le prix devient secondaire. C'est le rapport qualité/prix qui compte. Pour cela, il faut être capable d'évaluer la valeur des produits.

Accompagnement dermocosmétique du patient cancéreux

Sylvie Juvin
Pharmacien

25 rue de la Paix,
94300 Vincennes, France

Le recours aux chimiothérapies anticancéreuses ciblées et à la radiothérapie provoque fréquemment des effets secondaires cutanés. Pour assurer le confort du patient et garantir la conservation d'une bonne image de soi, l'accompagnement dermocosmétique se développe. L'équipe officinale possède toutes les compétences pour le réaliser.

Mots clés - accompagnement ; cancer ; chimiothérapie ; dermocosmétique ; effet secondaire cutané ; radiothérapie

Dermo-cosmetic support for patients with cancer. The side effects of targeted cancer chemotherapies and radiotherapy can often cause skin problems. Dermo-cosmetics can help to improve patients' comfort and ensure they maintain a positive self-image. The pharmacy team possesses all the necessary skills to be able to provide dermo-cosmetic support.

Keywords - cancer; chemotherapy; cutaneous side effect; dermo-cosmetics; radiotherapy; support

L'officine accueille de nombreux patients cancéreux avec lesquels les contacts sont réguliers et privilégiés. Ils sont, en général, détenteurs de plusieurs ordonnances provenant de l'hôpital ou de leur médecin traitant : médicaments d'exception, produits de contraste, etc.

L'équipe officinale consacre beaucoup de temps à la stricte délivrance des médicaments, ce qui contribue à associer toujours plus la pharmacie à la maladie et aux traitements. Or, les officines s'investissent beaucoup en parallèle dans la dermocosmétique. Elles référencent plusieurs gammes pour peaux sensibles (Avène[1], La Roche Posay, Evaux dermatologie, Véa à la vitamine E, etc.) et des conseillers en dermocosmétique sont à même d'accueillir les patients cancéreux. La difficulté est de trouver la bonne façon d'aborder le sujet et de déterminer le moment adéquat pour le faire. C'est un vrai travail d'équipe.

Les patients cancéreux souffrent en général d'une grande fatigue due au choc de l'annonce, puis aux traitements eux-mêmes. Les délivrances de médicaments nécessitent du temps. Le conseil en dermocosmétique doit faire l'objet d'un rendez-vous et être dispensé de préférence par le spécialiste de l'équipe dans l'espace de confidentialité. Le sujet doit être abordé très tôt[2] car le conseil en soins d'hygiène hydratants et préventifs est très important, sans attendre les effets secondaires des médicaments. Il faut prendre en compte les informations recueillies par le patient au centre oncologique et celles glanées sur internet.



© Fotolia.com/Contrastwerkstatt

À l'officine, les conseillers en dermocosmétique accompagnent les patients cancéreux afin de prévenir les effets cutanés des traitements.

Les effets secondaires des traitements anticancéreux sur la peau et les phanères sont nombreux[3] [1,2] : xérose cutanée et fissures, syndrome main-pied, folliculite et rash cutané, paronychies et radiodermites[4].

La xérose cutanée et les fissures

La sécheresse cutanée de la peau (xérose cutanée)[5] est un symptôme fréquent, quasi constant au cours

Adresse e-mail :
sylvie.juvin@gmail.com
(S. Juvin).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.009

Notes

[1] Site One Smile Care : www.one-smile.care

[2] S'appuyer par exemple sur la plaquette *Comment prendre soin de votre corps pendant les traitements anticancéreux* sur le site Onc'oriant : http://onc-oriant.org/soins-de-support/soins-de-peau/

[3] Travaux du groupe de travail Freskimo réuni par le laboratoire La Roche Posay : Pr Brigitte Dréno, dermatologue, CHU Nantes (44) ; Pr Marie Beylot-Barry, dermatologue, CHU Bordeaux (33) : Dr Jean-Paul Claudel, dermatologue, Tours (37) ; Pr Thierry André, onco-gastroentérologue, Saint-Antoine, Paris (75) ; Pr René-Jean Bensadoun, oncologue-radiothérapeute, Nice (06).

[4] La chute des cheveux n'est pas abordée dans cet article.

[5] Xérose : trouble cutané se traduisant par un amincissement, une fragilité, une sécheresse et un manque de souplesse de la peau, et s'accompagnant souvent d'une desquamation plus ou moins marquée. Une xérose est la conséquence d'une diminution de la teneur en eau de la couche cornée (partie superficielle de l'épiderme).

[6] Syndrome main-pied : réaction inflammatoire qui fragilise les micro-vaisseaux des mains et des pieds.

[7] Folliculite : inflammation d'un ou plusieurs follicules pileux formant une papulo-pustule.

[8] Rash : éruption de boutons ou de plaques rouges sur la peau.

[9] Le niaouli peut avoir un effet perturbateur hormonal. Il est déconseillé dans les irradiations mammaires.

Encadré 1. Sévérité de la xérose

✦ **Grade 1 :** < 10 % de la surface corporelle, sans érythème ni prurit.
✦ **Grade 2 :** 10-30 % de la surface corporelle, associée à un érythème ou un prurit, interférant avec les activités physiques de la vie quotidienne.
✦ **Grade 3 :** > 30 % de la surface corporelle, associée à un érythème ou un prurit, interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.

des traitements par inhibiteurs de l'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR ; Tarceva®, Iressa®, Giotrif®). Les anti-angiogéniques (Sutent®, Nexavar®), les anti-BRAF (Zelboraf®, Tafinlar®) et anti-multikinases (Stivarga®) peuvent également engendrer ce type de manifestations cutanées. Ces traitements sont utilisés dans de très nombreux cancers (bronchique, digestif, sein, rein, mélanome, etc.) et sur le long terme. Environ un tiers des patients traités présente une sécheresse diffuse de la peau.

✦ **La xérose et les fissures** [3,4] s'installent progressivement et s'amplifient avec le temps, en particulier sous anti-EGFR. La sécheresse cutanée siège préférentiellement au niveau du tronc et des membres. La peau devient moins lisse, perd sa douceur et sa souplesse. Elle prend une teinte grisâtre, parfois associée à des craquelures, ressemblant à un eczéma, voire devient plus inflammatoire, avec un prurit (*encadré 1*). Il faudra alors faire appel à un dermatologue. La xérose peut toucher les muqueuses, surtout les lèvres, mais également la conjonctive et, un peu moins fréquemment, les muqueuses buccale et génitale. Il faut savoir l'évoquer avec le patient qui n'en parlera peut-être pas spontanément à son médecin.

✦ **Les mesures préventives sont essentielles** : éviter les pièces surchauffées, privilégier les vêtements en coton, proscrire les douches chaudes trop prolongées, ne pas utiliser de savon agressif (préférer les syndets ou les huiles de douche), appliquer des crèmes hydratantes sur le corps et les mains, ne pas utiliser des lotions et parfums contenant de l'alcool, ne pas frotter pour ne pas induire d'irritation et se protéger les mains avec des gants pour faire la vaisselle, le ménage ou le jardinage. Au niveau des muqueuses, il est possible d'utiliser : un stick labial, des gels au niveau buccal (salive artificielle) ou génital (lubrifiant), ainsi que des larmes artificielles, en particulier en cas de port de lentilles de contact.

✦ **Quand la xérose est installée,** il convient de renforcer l'hydratation en utilisant des huiles de douche qui calmeront la sensation de douleur, de tiraillement, voire de prurit, et d'appliquer, après la toilette, des baumes hydratants pour limiter l'intensité de la sécheresse cutanée, voire la desquamation.

Le syndrome main-pied

Le syndrome main-pied[6] est un effet secondaire cutané indésirable de certaines chimiothérapies et thérapies ciblées (*encadré 2*) [5]. Selon le traitement en cause, deux types d'atteintes sont distingués dont le retentissement et la prise en charge diffèrent. Le délai de survenue est d'une à quatre semaines après le traitement oncologique, avec un pic à 10-15 jours.

✦ **Le premier type de syndrome main-pied** se manifeste par un érythème au niveau des paumes des mains et des plantes des pieds accompagné d'une sécheresse cutanée. Il est le plus souvent modéré, mais peut parfois être invalidant. Il se rencontre avec le 5-fluoro-uracile, la capécitabine (Xeloda®) notamment. L'hyperkératose est absente, mais ce syndrome peut évoluer vers un grade 2, avec desquamation et œdème interférant avec les activités physiques, voire, plus rarement, vers un grade 3.

La prévention et le traitement consistent à recourir à des soins dermocosmétiques visant à hydrater et graisser la peau : se laver avec un savon doux, une huile lavante ou un pain surgras ; bien nourrir la peau après la douche avec une crème émolliente hydratante, un baume ou une pommade, sans oublier d'utiliser un produit réparateur en cas de fissures.

✦ **Le second type de syndrome main-pied,** lié à la prise d'une thérapie ciblée par inhibiteur de tyrosine kinase (en particulier Nexavar®, Sutent® et Tyverb®), est plus invalidant. Il associe, en général, une hyperkératose secondaire au niveau des zones de pression, jaunâtre

Encadré 2. Évolution du syndrome main-pied

✦ **Grade 1 :** le syndrome se manifeste, au début, par des modifications légères de la peau (érythème, œdème ou hyperkératose) ou dermite légère, sans douleur.
✦ **Grade 2 :** ensuite, surviennent des manifestations cutanées modérées (desquamation, bulles, saignement, œdème ou hyperkératose) et des douleurs qui gênent les activités physiques de la vie quotidienne.
✦ **Grade 3 :** il est caractérisé par la sévérité des manifestations cutanées et des douleurs importantes qui perturbent les activités élémentaires de la vie quotidienne.

Les grades 1 et 2 peuvent être pris en charge avec des soins d'accompagnement dermocosmétiques alors que le grade 3 nécessite de consulter un oncologue ou un dermatologue.

et douloureuse, souvent circonscrite par un halo inflammatoire, un œdème périphérique parfois isolé et la formation de bulles. Ces lésions sont parfois très gênantes pour accomplir les gestes de la vie courante et peuvent empêcher la marche.

Des mesures préventives s'imposent. Avant l'instauration du traitement, des soins de pédicurie et, parfois, de manucure visent à supprimer les zones d'hyperkératose. Ils seront suivis par l'application, sous surveillance dermatologique, de pommades kératolytiques à base d'acide salicylique ou d'urée concentrée, pour leur effet relipidant, hydratant et kératolytique.

Le syndrome main-pied nécessite le plus souvent la réduction des doses, voire l'interruption du traitement. Il doit être pris en charge dès la survenue des premiers symptômes afin d'éviter toute aggravation.

Les folliculites et rashs cutanés

✦ **Les folliculites**[7] sont essentiellement induites par les anti-EGFR, très utilisés dans le traitement des cancers pulmonaires et coliques (Tarceva®, Erbitux® injectable…) [6], et l'anti-MEK (Mekinist®), thérapie ciblée par voie orale indiquée dans le traitement du mélanome métastatique, le plus souvent en association avec une autre thérapie ciblée, l'anti-BRAF (Zelboraf®, Tafinlar®).

À l'instauration de ces traitements, des mesures préventives doivent être prises. Il faut d'abord bien conseiller le patient, surtout en ce qui concerne les soins d'hygiène : il doit utiliser un gel nettoyant adapté, c'est-à-dire qui respecte le pH de la peau (aux alentours de 5), ainsi qu'une crème hydratante. Un traitement par doxycycline est parfois adjoint à l'anti-EGFR.

Lorsqu'une folliculite est apparue, il faut absolument la traiter et non interrompre le traitement anticancéreux car il existe une relation entre cette atteinte et la réponse thérapeutique. Dans les formes minimes, il est important d'avoir une hygiène adaptée : le matin, il faut utiliser un gel nettoyant de pH environ 5, une crème hydratante et, éventuellement, un maquillage ; le soir, il est possible de se contenter de traitements locaux prescrits (peroxyde de benzoyle, corticothérapie locale d'intensité modérée ou rétinoïde). Pour les formes plus sévères, en plus des soins et traitements locaux, une cycline, voire une isotrétinoïne peut être prescrite par le dermatologue.

✦ **Les rashs cutanés**[8] sont très fréquents et peuvent être induits par de nombreux traitements anticancéreux : chimiothérapies classiques, anticorps monoclonaux (immunothérapie) comme l'anti-CTLA-4 (Yervoy®) ou l'anti-PD-1 (plusieurs molécules en cours de développement), ou encore les thérapies ciblées, notamment l'anti-BRAF (Zelboraf®, Tafinlar®).

Contrairement à la folliculite, il n'est pas possible de prévoir si un patient développera ou pas un rash sous traitement. Il faut donc prendre l'habitude, pour tout traitement anticancéreux, de proposer d'emblée un gel nettoyant adapté pour la toilette ainsi qu'une crème hydratante pour la journée. Il n'y a aucun risque à le faire. Ce conseil ne peut qu'aider à empêcher le développement du prurit et de la sécheresse cutanée.

Si le rash reste minime, il faut continuer les soins locaux. Le dermatologue peut y adjoindre éventuellement un antihistaminique, voire une corticothérapie locale d'intensité modérée. Si le rash prend un caractère de sévérité marqué par l'apparition d'un purpura, d'une bullose ou encore d'un prurit important détériorant la qualité de vie du patient, une suspension du traitement doit être envisagée, voire son remplacement par un autre. Une corticothérapie systémique peut être prescrite, associée à des soins locaux.

Les paronychies

Les paronychies (périonyxis) correspondent à une inflammation des tissus péri-unguéaux liée à une réponse vasculaire anormale [7]. Elles ont un aspect de pseudo-panaris évoluant vers des lésions bourgeonnantes, saignant facilement. Elles sont très douloureuses et très handicapantes, impactant significativement les gestes de la vie courante (grade 3) et pouvant aboutir à la suspension ou l'arrêt du traitement anticancéreux lorsque le syndrome douloureux est insupportable (*encadré 3*). Le plus souvent, ce dernier est réintroduit à des posologies moindres.

Ces lésions apparaissent de quatre à huit semaines après le début de l'administration du traitement anticancéreux responsable de leur apparition. Les principaux traitements impliqués sont les taxanes et les thérapies ciblées telles que les anti-EGFR (Tarceva®, Iressa®, Giotrif®, Erbitux® injectable), les

Encadré 3. Sévérité des paronychies

✦ **Grade 1 :** œdème ou érythème du repli cutané de l'ongle, rupture de la cuticule.

✦ **Grade 2 :** œdème ou érythème douloureux du repli cutané de l'ongle, associé à un écoulement ou à la séparation des couches de la tablette unguéale, nécessitant un traitement local ou oral (antibiotique, antifongique ou antiviral), interférant avec les activités physiques de la vie quotidienne.

✦ **Grade 3 :** nécessitant une chirurgie ou une antibiothérapie par voie intraveineuse et interférant avec les activités élémentaires de la vie quotidienne.


© Fotolia.com/Picture factory

Afin d'éviter les paronychies liées à la chimiothérapie, les patients doivent protéger leurs mains avec des gants pour toute manipulation de produits tels que les détergents.

anti-MEK (Mekinist®) et les inhibiteurs de mTOR (Torisel® injectable, Afinitor®, Votubia®).

✦ **Des mesures préventives doivent être prises.** Les ongles des mains et des pieds doivent être irréprochables. Il est recommandé de : réaliser des soins de manucure et de pédicurie sans toucher les cuticules (ne pas couper les ongles trop courts) ; protéger les mains avec des gants en cas d'activité traumatisante ou de manipulation de produits chimiques, lessives ou détergents ; se chausser correctement pour éviter tout traumatisme ; hydrater la base de l'ongle, matin et soir, avec une crème hydratante ou un baume.

✦ **Des soins d'accompagnement dermocosmétiques** des grades 1 et 2 peuvent être conseillés, en particulier l'hydratation des mains et des pieds pour éviter que les tissus péri-unguéaux soient le lit de surinfections. Un vernis peut être appliqué pour limiter l'onycholyse, notamment sous taxanes, et protéger ainsi la tablette unguéale : par exemple, deux couches de vernis à base de silice, puis deux couches de vernis foncé non nacré (La Roche Posay ou Evonail) au silicium et lithium anti-ultraviolets (UV) A et B.

Les dermatologues recommandent, au stade précoce de l'atteinte unguéale, de protéger mécaniquement, grâce à un pansement, l'ongle concerné et de réaliser des bains de doigt avec une solution antiseptique (Bétadine® diluée, Dakin® dilué…). Les paronychies sont d'origine inflammatoire mais peuvent se surinfecter ; il faut fréquemment utiliser des antiseptiques, associés à des pansements occlusifs de dermocorticoïdes de niveau III, voire IV, à changer deux à trois fois par jour. Une antibiothérapie orale (tétracyclines) ou locale (acide fusidique) est parfois prescrite. Un petit pourcentage des lésions évolue vers un grade 3, caractérisé notamment par l'apparition de granulomes qu'il faut faire détruire par le dermatologue (azote liquide, nitrate d'argent, laser au dioxyde de carbone, chirurgie).

Les radiodermites

La radiothérapie est l'une des pierres angulaires du traitement du cancer. Au niveau cutané, les irradiations sont responsables de radiodermites, c'est-à-dire de réactions cutanées dans le champ d'irradiation [8].

✦ **Les radiodermites aiguës surviennent en cours de traitement,** en lien avec la dose et le type de rayonnement utilisés (*encadré 4*). Elles peuvent représenter le premier signe que l'irradiation est incorrecte (surdosage). Cette toxicité cutanée radio-induite est retardée, car les kératinocytes différenciés de la couche superficielle de l'épiderme sont radiorésistants. En revanche, les kératinocytes de la couche basale, indifférenciés, sont radiosensibles. Lésés par les rayons ionisants, ils ne pourront plus assurer le remplacement des kératinocytes différenciés qui auront achevé leur cycle cellulaire.

✦ **La majorité des lésions de radiodermites aiguës sont transitoires,** mais elles altèrent la qualité de vie des patients. Ces derniers doivent être accompagnés et conseillés tout au long de leur prise en charge thérapeutique. Une prophylaxie primaire et secondaire doit être instaurée afin de retarder et atténuer les lésions.

✦ **Les soins d'accompagnement dermocosmétiques ont leur place** dans les formes de grades 1 et 2.

Encadré 4. Degrés des radiodermites aiguës

Les radiodermites aiguës apparaissent vers la deuxième semaine de traitement.

✦ **Érythème (1er degré) :** uniforme, prurigineux, accompagné d'une dépilation, qui guérit en huit à 10 jours si l'irradiation est stoppée.

✦ **Radiodermite exsudative (2e degré) :** plus profonde, avec mise à nu du derme en une ulcération suintante, douloureuse ; la guérison demande un à deux mois, par épidermisation, et les séquelles ainsi que l'alopécie sont constantes.

✦ **Radiodermite aiguë ulcérante (3e degré) :** lésion avec œdème, rouge, douloureuse, comportant parfois des phlyctènes, pouvant se nécroser. Elle devient chronique et implique un suivi à vie, en raison d'un risque de cancérisation cutanée.

Seuls les deux premiers degrés se rencontrent en pratique habituelle, chez les malades dont les traitements s'étalent sur quatre à sept semaines.

Conseil en maquillage

Pendant leurs traitements anticancéreux, les patientes cherchent souvent sur internet des conseils de maquillage et des produits de soins[1]. Par ailleurs, des ateliers sont proposés dans les centres anticancéreux ; ainsi, les associations Belle et Bien et CEW (*Cosmetic Executive Women*) proposent des soins esthétiques gratuits au sein des hôpitaux.

Les pharmacies disposent, pour leur part, de gammes de maquillage formulées pour réduire les risques de réaction cutanée (Avène, La Roche Posay, Eyecare, etc.). L'équipe officinale peut donc être de bon conseil en la matière.

Les traitements peuvent avoir des conséquences sur l'aspect du visage. La chimiothérapie entraîne une modification du teint et souvent une chute des cils et des sourcils. Elle peut aussi causer un amaigrissement tandis que la prise de corticoïdes peut entraîner une prise de poids. La fatigue, quant à elle, provoque souvent des cernes.

Le maquillage peut aider à retrouver une bonne mine et donner au visage un aspect plus reposé, ce qui améliore le moral. La patiente doit bien se démaquiller, puis appliquer une crème de jour et un fond de teint fluide adapté à sa carnation, sans oublier de poudrer pour une meilleure tenue. Elle applique ensuite un blush sur les pommettes, les paupières, le front, le nez et le menton. Pour réduire la présence des cernes, elle peut utiliser un correcteur de teint de couleur jaune (ou un fond de teint clair) sous le fond de teint, sous la paupière inférieure et sur l'angle interne de l'œil, puis poudrer. En complément, elle peut redessiner les cils et les sourcils pour restructurer son visage.

[1] *Sites Oncovia (www.oncovia.com/), Rose comme femme (www.rosecommefemme.com/), par exemple.*
Sources : Allouis ML. Soigner son image pour mieux vivre son cancer. Association Apima. www.apimasante.com

L'irradiation irritant la peau, il faut éviter d'ajouter un élément qui l'agresserait. La zone traitée doit être lavée soigneusement à l'eau, éventuellement avec un savon surgras ou un syndet, de préférence liquide et très dilué. Le séchage doit être très méticuleux, sans frotter. Certains produits sont à écarter : l'alcool, les eaux de toilette, les parfums, l'éther et le talc. Le patient ne doit pas gratter, ni frotter, ni appliquer de sparadrap. Il lui est conseillé de se raser avec un rasoir électrique si possible et pas de trop près. Le port de vêtements en fibres naturelles, notamment en coton, est recommandé.

Il ne faut pas appliquer de produits sur la peau dans les deux heures précédant la séance (risque d'augmentation de la dose de radiation reçue par l'épiderme). En général, l'application quotidienne, après la séance, d'émollients permet de limiter les radiodermites. Ce type de produit diminue la sensation de brûlure et l'irritation.

À un stade avancé, en présence d'un aspect inflammatoire de la peau et de lésions douloureuses, le dermatologue prescrit une pommade à base de corticoïdes pendant une courte durée. Un traitement par voie générale y est adjoint, qui comporte en général un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS).

Le patient doit se garder de toute automédication, en particulier de l'emploi de certaines huiles essentielles : Tea tree, Lavande, Niaouli[9]. Il existe un risque de radiosensibilisation et d'eczématisation avec certains produits.

L'exposition au soleil de la zone de peau traitée par radiothérapie doit être évitée. Si elle est exposée à la lumière, l'utilisation d'une crème solaire SPF 50 + anti-UVB-UVA est conseillée.

En cas de baignade et lors de la toilette, les marquages doivent être protégés. Sauna, hammam et gommage sont proscrits durant toute la durée de la radiothérapie et l'année suivante. Des cures thermales à visée cutanée post-radiothérapie peuvent être prescrites par le dermatologue.

Une place à prendre pour l'équipe officinale

Ces vingt dernières années ont connu une révolution dans les traitements des cancers. Les chimiothérapies classiques perdent de leur importance au profit des thérapies ciblées. Les traitements sont de plus en plus dispensés en hospitalisation de jour ou en ambulatoire. D'ici 2020, la moitié des chimiothérapies sera administrée sous forme orale.

La relation du pharmacien avec le patient s'en trouve transformée. Il s'agit maintenant d'un accompagnement de longue durée dans le cadre d'une pathologie chronique. En parallèle, les patients deviennent des experts de leur maladie et des acteurs de leur traitement. Ils sont attachés à maintenir une image d'eux positive, ce qui influe sur leur moral et leur relation aux autres, le tout influençant le bon déroulement des soins et le taux de guérison.

Le pharmacien est capable de conseiller le patient afin de prévenir et d'accompagner les effets secondaires cutanés des traitements anticancéreux. En effet, il est en contact régulier avec lui ; une relation de confiance se crée rapidement. L'équipe officinale détient une connaissance experte en dermocosmétique et l'offre proposée en officine est adaptée au besoin du patient cancéreux.

Références

[1] Leroux A, Clere N. Prévention et prise en charge des effets indésirables induits par les thérapies ciblées. Act pharm. 2015;54(551):30-6.

[2] Sibaud V, Delord JP, Robert C. Dermatologie des traitements anticancéreux : guide pratique. Toulouse: Privat; 2014.

[3] Dreno B, Bensadoun RJ, Humbert P et al. Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27(9):1071-80.

[4] Reguiai Z, Bachet JB, Bachmeyer C et al. Management of cutaneous adverse events induced by anti-EGFR (epidermal growth factor receptor): a French interdisciplinary therapeutic algorithm. Support Care Cancer. 2012;20:1395-1404.

[5] Saif MW, Elkify AA. Identifying and Treating Fluoropyrimidine-Associated Hand-and-Foot Syndrome in White and Non-White Patients. J Support Oncol. 2007;5:337-43.

[6] Ouwerkerk J, Boers-Doets C. Best practices in the management of toxicities related to anti-EGFR agents for metastatic colorectal cancer. Eur J Oncol Nurs. 2010;4(14):337-49.

[7] Robert C, Sibaud V, Mateus C et al. Nail toxicities induced by systemic anticancer treatments. Lancet Oncol. 2015;16:e181-9.

[8] McQuestion M. Evidence-based skin care Management in radiation Therapy: clinical update. Seminars in Oncology Nursing. 2011;27(2):e1-17.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Les bronchospasmes iatrogènes

Mathieu GUERRIAUD
Maître de conférences en droit pharmaceutique et de la santé – pharmacovigilance et iatrogenèse, Docteur en sciences (PhD), Docteur en pharmacie (PharmD)

UFR des sciences de santé, Credimi, Université de Bourgogne Franche-Comté, 7 boulevard Jeanne-d'Arc, 21000 Dijon, France

Les bronchospasmes sont des effets indésirables pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les symptômes ressemblent à ceux de la crise d'asthme aiguë grave. Le pharmacien doit savoir reconnaître ces signes, mais aussi envisager la cause iatrogène afin d'identifier le plus vite possible le traitement suspect et conseiller au mieux le patient sur la conduite à tenir.

Mots clés - allergie ; antibiotique ; aspirine ; asthme ; bronchospasme ; iatrogénie

Iatrogenic bronchospasms. Drug-induced bronchospasm is a side effect that can be life threatening. Symptoms look like an asthma attack. The pharmacist must be able to recognize those signs, but also consider a potential iatrogenic cause in order to identify, as soon as possible, the suspected drug. He must advise the patient on the best actions to be taken.

Keywords - allergy; antibiotics; aspirin; asthma; bronchospasm; drug-induced disease

Le bronchospasme se définit comme une « *contraction brusque, intense, généralisée et durable des muscles lisses des bronches entraînant une asphyxie par réduction du calibre bronchique* ».
La clinique générale du bronchospasme est assez facile à reconnaître, les symptômes ressemblant à ceux de la crise d'asthme aiguë grave. La respiration est gênée, d'où des échanges gazeux diminués conduisant à un risque d'hypoxie-hypercapnie.
Il faut distinguer les bronchospasmes allergiques et non allergiques (*figure 1*).

Les bronchospasmes iatrogènes allergiques

Les sujets les plus à risque de présenter un bronchospasme allergique sont les patients asthmatiques, probablement parce que leur tractus respiratoire est déjà encombré de mucus et enflammé. Les femmes le sont également, tout comme les patients atopiques, les fumeurs et les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [1].

Mécanisme

Le mécanisme de survenue d'un brochospasme est celui de toute hypersensibilité de type I.

Un premier contact est nécessaire entre le médicament et les cellules du système immunitaire[1] ; cette étape est cliniquement asymptomatique.
Lors du second contact ou d'un contact prolongé, apparaissent les symptômes, et l'allergie en tant que telle se déclare[2]. Au niveau du tractus bronchique, cela se traduit par une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire qui entraînent une inflammation et une sécrétion bronchique accrue. S'ajoute à ces deux phénomènes, une contraction des muscles lisses. Ces trois facteurs sont responsables de la bronchoconstriction.

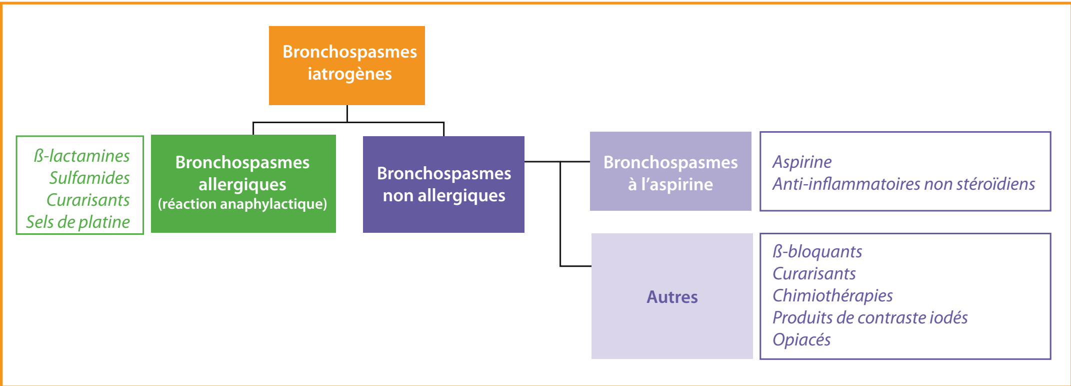


Figure 1. Classification des bronchospasmes iatrogènes.

Notes

[1] Le médicament est un haptène, il se combine à une protéine de l'organisme. Ce complexe devient immunogène et peut ainsi induire la production de lymphocytes Th2, qui viennent aider, grâce à l'interleukine (IL)-4, la production d'anticorps de la classe des immunoglobulines E. Ces derniers se fixent sur les mastocytes.

[2] Le médicament ponte deux molécules d'anticorps fixées sur les mastocytes. Ceux-ci dégranulent alors, libérant ainsi de nombreuses substances, notamment l'histamine.

[3] À cela s'ajouterait la sur-stimulation des récepteurs muscariniques de type 3, favorisant la bronchoconstriction et la sécrétion de mucus.

[4] Mais beaucoup plus rare avec l'oxymorphone, le tramadol ou le fentanyl.

[5] Ces cytokines sont l'interleukine (IL)-8, le *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), le *tumor necrosis factor* (TNF), la *monocyte chemotactic protein* (MCP)-1, et RANTES.

Adresse e-mail : mathieu.guerriaud@u-bourgogne.fr (M. Guerriaud).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.010

Encadré 1. Attention aux réactions croisées

✦ **Il existe un risque de réactions croisées entre les différentes classes de β-lactamines** [3]. Entre les pénicillines et les céphalosporines, le risque dépend de la structure des molécules (en particulier les chaînes latérales) et des générations : majeur avec la première génération de céphalosporines, intermédiaire avec la deuxième génération et moindre avec la troisième génération. En cas de réaction croisée, le choc anaphylactique est très sévère. Entre les pénicillines et les monobactames (aztréonam), le risque est très faible. Entre les pénicillines et les carbapénèmes, il existe mais reste mal quantifié.

✦ **Des réactions croisées existent entre les sulfamides et d'autres molécules** [4,5]. Les sulfamides présentent un risque de réaction croisée important avec de très nombreuses molécules possédant des déterminants communs : les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les sulfamides hypoglycémiants, les diurétiques de l'anse de Henlé ou thiazidiques, les inhibiteurs des COX2, etc.

Médicaments responsables

✦ **Les premiers médicaments responsables de bronchospasme allergique iatrogène sont les antibiotiques,** en particulier les β-lactamines et les sulfamides (*encadré 1*) [2,3].

Les β-lactamines voient leurs cycles modifiés [4,5] :
- dans 95 % des cas, il s'agit d'une ouverture du cycle β-lactame, qui n'entraîne toutefois que peu de réactions sévères ;
- dans 5 % des cas, des modifications du cycle thiazolique engendrent le plus souvent des réactions à type de bronchoconstriction. Le risque est drastiquement augmenté en cas d'infection par le VIH ou de mucoviscidose.

En pratique, les allergies aux β-lactamines sont largement surévaluées. Pour qu'une allergie soit avérée, il est nécessaire de faire pratiquer un test cutané et/ou de provocation. Des explorations biologiques peuvent être réalisées telles que la détection des immunoglobulines E (IgE) spécifiques, la quantification des marqueurs inflammatoires, le test d'activation des basophiles, etc.

En ce qui concerne les sulfamides, ils subissent une N-oxydation qui peut conduire à la formation d'un N-sulfonamidoyl haptène, responsable du bronchospasme allergique. Là encore, le risque est majoré pour les patients infectés par le VIH ou souffrant d'une mucoviscidose [1].

D'autres classes d'antibiotiques, comme les fluoroquinolones (en particulier la moxifloxacine) [6], peuvent provoquer des bronchospasmes, mais dans une moindre mesure.

> Le traitement post-crise repose sur l'identification et l'éviction du médicament responsable, et éventuellement une désensibilisation rapide

✦ **Parmi les autres médicaments à l'origine de bronchospasme allergique,** il est possible de citer ceux d'origine biologique tels que les héparines, qu'elles soient non fractionnées (HNF) ou de bas poids moléculaire (HBPM), ainsi que leur antidote, la protamine. Cette dernière est présente dans certaines insulines pour créer un effet retard (*Neutral Protamine Hagedorn*, ou NPH), il ne faut donc pas négliger leur responsabilité éventuelle [1,7]. En plus des molécules biologiques, les curarisants (en particulier le suxaméthonium et l'atracuronium) ainsi que les sels de platine sont impliqués. Avec ces sels (cisplatine, carboplatine, oxaliplatine), le bronchospasme survient après six à huit cycles de traitement ; les corticoïdes et la désensibilisation sont particulièrement efficaces [1,8-10].

Traitement

Il faut distinguer le traitement de l'urgence du traitement post-crise. Le premier comprend l'utilisation d'adrénaline injectable, d'oxygène à raison de 6 à 10 L/min et de salbutamol en nébulisation. Le second repose, quant à lui, sur l'identification et l'éviction du médicament responsable, et éventuellement une désensibilisation rapide [1].

Les bronchospasmes non allergiques dus à l'aspirine

Les sujets ayant un risque élevé de présenter un bronchospasme à l'aspirine sont les asthmatiques. En effet, 21 % des adultes souffrant d'asthme seraient intolérants à l'aspirine. Sont également concernés les patients atopiques et les femmes, en particulier à partir de l'âge de 30 ans. Les bronchospasmes à l'aspirine peuvent aussi survenir dans le cadre de la triade de Fernand Widal, pathologie associant asthme, rhinite chronique et polypose naso-sinusienne [1,11].

Mécanisme

Il ne s'agit pas d'une allergie à l'aspirine, mais d'une intolérance. Elle résulte de l'association d'un terrain génétique avec une sécrétion anormalement élevée de leucotriènes et de prostaglandine D2 (PGD2), d'un terrain asthmatique avec une sensibilisation aux allergènes classiques de l'asthme, et enfin d'une perturbation du mécanisme de l'acide arachidonique.

Références

[1] Camus P, Rosenow EC. Drug-induced and iatrogenic respiratory disease. Oxford: Taylor & Francis; 2010.

[2] Mirakian R, Leech SC, Krishna MT et al. Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. Clin Exp Allergy. 2015;45:300-27.

[3] Jandus P, Harr T. Sulfonamide allergy and cross-reactivity. Rev Med Suisse. 2013;9:798-802.

[4] Chaabane A, Aouam K, Boughattas NA, Chakroun M. Allergie aux bêtalactamines : mythe et réalités. Médecine et Maladies Infectieuses. 2009;39:278-87.

[5] Gruchalla RS, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. N Engl J Med. 2006;354:601-9.

[6] Neuman MG, Cohen LB, Nanau RM. Quinolones-induced hypersensitivity reactions. Clin Biochem. 2015;48:716-39.

[7] Porsche R, Brenner ZR. Allergy to protamine sulfate. Heart Lung. 1999;28:418-28.

[8] Castells Guitart MC. Rapid drug desensitization for hypersensitivity reactions to chemotherapy and monoclonal antibodies in the 21st century. J Investig Allergol Clin Immunol. 2014;24:72-9; quiz 2 p following 79.

[9] Maindrault-Goebel F, André T, Tournigand C et al. Allergic-type reactions to oxaliplatin: Retrospective analysis of 42 patients. Eur J Cancer. 2005;41:2262-7.

[10] Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. Met Based Drugs. 2010;doi: 10.1155/2010/207084.

[11] Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. BMJ. 2004;328:434.

Points à retenir

- **Les bronchospasmes iatrogènes** peuvent être d'origine allergique ou non allergique.
- **Les patients asthmatiques, les patients atopiques et les femmes** présentent un risque plus élevé.
- **Les bronchospasmes iatrogènes allergiques** sont souvent dus aux β-lactamines, aux sulfamides, à certains curarisants ou molécules biologiques (notamment les héparines), ainsi qu'aux sels de platines.
- **Les bronchospasmes iatrogènes non allergiques** sont essentiellement dus à l'aspirine et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ; dans ce cas, une induction de tolérance est possible. D'autres traitements peuvent être responsables : les β-bloquants, certains curarisants, chimiothérapies ou opiacés et les produits de contraste iodés.

Médicaments responsables

L'aspirine est le principal responsable, mais les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dans leur globalité peuvent aussi être en cause [11]. Les tests cutanés ne sont pas utilisables pour confirmer cette intolérance, car il s'agit d'un mécanisme non allergique ; seul un test de provocation par voie orale réalisé en milieu hospitalier peut confirmer avec certitude le diagnostic [12].

Clinique

Après l'apparition assez rapide de prodromes à types de rhinorrhée ou de congestion nasale, le bronchospasme survient dans les 30 minutes à trois heures suivant la prise du médicament. D'autres symptômes peuvent accompagner ce tableau, à savoir un flush du visage et du cou, une urticaire et des œdèmes périorbitaires, ainsi que des douleurs abdominales [1,11].

Traitement

Le traitement repose sur l'administration de corticoïdes, d'antileucotriènes (montélukast) et de β2-mimétiques à longue durée d'action (salmétérol/formotérol). Il faut procéder à l'identification et l'éviction du médicament responsable.

Dans le cas où le patient ne peut pas se passer de la prise d'aspirine (en cas de maladie cardiovasculaire, par exemple), il est nécessaire de pratiquer une "induction de tolérance" (le terme de désensibilisation est réservé aux phénomènes allergiques). Ce traitement consiste en l'administration progressive, sur plusieurs jours et sous contrôle médical, de doses croissantes d'aspirine, de telle sorte qu'une dose thérapeutique de 250 à 500 mg soit parfaitement tolérée. Il faut noter que le traitement par aspirine doit, par la suite, être continu. En effet, en cas d'arrêt, l'intolérance réapparaît et le protocole doit être recommencé [1,13].

Bronchospasmes non allergiques dus à d'autres médicaments

D'autres médicaments que l'aspirine et les AINS peuvent provoquer des bronchospasmes non allergiques, par des mécanismes particuliers ou inconnus.

✦ **Les curarisants de la famille des benzylisoquinolines,** dont la dénomination commune internationale (DCI) se termine en -curium, en favorisant la libération d'histamine, provoquent des bronchospasmes [1,14].

✦ **Certaines chimiothérapies** anticancéreuses dont les taxanes, la L-asparaginase, l'étoposide, la vinorelbine et la vinblastine sont impliquées ; le mécanisme est inconnu [1].

✦ **Les produits de contraste iodés** (PCI) sont connus pour être des pourvoyeurs de bronchospasmes imprévisibles et non dose-dépendants. Ces derniers représentent un quart de tous les effets indésirables dus aux PCI et induiraient une dégranulation directe des mastocytes à l'origine de la réaction[3] [1,15,16].

✦ **Les opiacés** peuvent être à l'origine de cet effet indésirable, notamment la codéine, la morphine et la péthidine[4]. Le mécanisme est multiple : il y aurait une libération massive d'histamine par action directe sur les mastocytes mais aussi une libération de nombreuses cytokines[5] recrutant des cellules inflammatoires [1,17-19].

✦ **Les β-bloquants** peuvent induire un bronchospasme, en empêchant les catécholamines naturelles de se fixer ou les β2-mimétiques comme le salbutamol d'agir chez un asthmatique. Cet effet secondaire peut se produire quelle que soit la voie d'administration – *per os*, injectable ou en collyre – et y compris avec des β-bloquants dits cardiosélectifs [20]. Seule l'utilisation d'un anticholinergique inhalé est efficace pour juguler la réaction puisque les β2-mimétiques sont inefficaces par définition [1].

Conclusion

Les bronchospasmes iatrogènes sont des effets indésirables graves que le pharmacien doit connaître. Il doit également maîtriser leurs mécanismes de survenue, car leur hétérogénéité conditionne leur prise en charge. Enfin, il doit inciter à la consultation médicale et orienter le patient vers un pneumologue ou un allergologue.

Références

[12] Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy. 2014;69:868-87.
[13] Ozyigit LP, Galera C, Bousquet PJ et al. Protocole d'induction de tolérance pour l'hypersensibilité à l'aspirine. Rev Fr Allergol. 2011;51:485-91.
[14] Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS et al. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. Brit J Anaesth. 1995;75:588-92.
[15] Mammarappallil JG, Hiatt KD, Vincent W, Bettmann MA. How accurate is the label "allergic to iodinated contrast agents"? Acta Radiol. 2016;57:47-50.
[16] Morcos S, Thomsen H. Adverse reactions to iodinated contrast media. Eur Radiol. 2001;11:1267-75.
[17] Sheen CH, Schleimer RP, Kulka M. Codeine induces human mast cell chemokine and cytokine production: involvement of G-protein activation. Allergy. 2007;62:532-8.
[18] Blunk JA, Schmelz M, Zeck S et al. Opioid-induced mast cell activation and vascular responses is not mediated by μ-opioid receptors: An in vivo microdialysis study in human skin. Anesth Analg. 2004;98:364-70.
[19] Prieto-Lastra L, Iglesias-Cadarso A, Reaño-Martos MM et al. Pharmacological stimuli in asthma/urticaria. Allergol Immunopathol (Madr). 2006;34:224-7.
[20] Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blocker use in patients with reversible airway disease. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD002992.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Prise en charge de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique

Lutter contre le sommeil en permanence, ne pas arriver à suivre le rythme des autres, vivre des expériences curieuses, être trop sensible aux émotions et, comble du paradoxe, mal dormir la nuit, voici le parcours quotidien du narcoleptique. La prise en charge des hypersomnies évolue au fil du temps. Des progrès ont été faits pour développer et améliorer les traitements symptomatiques qui augmentent la signalétique monoaminergique.

Mots clés - hypersomnie idiopathique ; méthylphénidate ; modafinil ; narcolepsie ; oxybate de sodium

Treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia. Constant sleepiness, failing to keep up with the pace of others, having dreamlike experiences, feeling over emotional and, the ultimate paradox, sleeping badly at night, this is the daily struggle of patients with narcolepsy. The treatment of hypersomnia has evolved over time. Advances have been made in developing and improving symptomatic treatments which increase monoaminergic signalling.

Keywords - idiopathic hypersomnia; methylphenidate; modafinil; narcolepsy; sodium oxybate

Mathilde LESAGE[a]
Docteur en pharmacie
Catherine FAGNÈRE[b]
Professeur des Universités
Jacques BUXERAUD[b,*]
Professeur des Universités

[a]102 route de la Chatre, 36100 Issoudun, France
[b]Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France

La narcolepsie et l'hypersomnie idiopathique constituent deux maladies rares. Ces deux hypersomnies centrales d'origine nerveuse, encore assez méconnues, sont responsables d'une gêne immense au quotidien, due à la place que prend la maladie et aux difficultés sociales qu'elle entraîne.

La narcolepsie

Il existe deux formes de narcolepsie : la narcolepsie simple, qui se caractérise par un ou plusieurs des symptômes évocateurs excepté la cataplexie, et la narcolepsie-cataplexie, dont l'incidence est plus fréquente. Chaque patient présente néanmoins une atteinte qui lui est propre, avec une symptomatologie plus ou moins marquée [1,2].

Les signes cliniques

✦ **Les accès de sommeil** constituent l'un des symptômes les plus connus de la narcolepsie. Particulièrement handicapants, ils sont irrésistibles et incontrôlables, durent environ 10 à 20 minutes, et peuvent se répéter plusieurs fois dans la journée. Le patient s'endort brutalement et cela, même au cours d'une situation active comme un repas ou une discussion. Ce sommeil est réparateur et rétablit un niveau d'éveil normal pendant quelques heures.

✦ **La somnolence diurne excessive** est l'un des premiers signes de la maladie, celui qui pousse généralement à consulter. Elle peut être plus ou moins permanente, et se manifester par des troubles de l'attention et de la concentration. Elle apparaît plutôt lors de situations passives (lecture, cours…).

✦ **Les hallucinations** se produisent en général soit à l'endormissement, soit au réveil. Ces expériences semblent très réelles : passage ou présence d'un être humain, d'un animal ou de formes fantomatiques, de façon assez récurrente. Elles peuvent être aussi auditives ou kinesthésiques : sensation de déplacement, de toucher et de chaleur. Ce symptôme est assez mal vécu par les patients qui ont des difficultés à dissocier les hallucinations de la réalité. Elles peuvent donc amener à redouter le moment du coucher.

✦ **La paralysie du sommeil** se traduit par une incapacité à se mouvoir ou à parler pendant la phase située entre l'éveil et le sommeil, le contrôle musculaire étant cependant restauré généralement en quelques minutes. Cette impossibilité d'effectuer des mouvements volontaires constitue une expérience traumatisante ; cet épisode est souvent accompagné de crises d'angoisse et d'une impression d'étouffement. Au-delà de son retentissement psychologique, la paralysie du sommeil est totalement bégnine. Elle va souvent de pair avec les hallucinations.

✦ **La cataplexie** correspond à une violente chute du tonus musculaire sous l'influence d'une émotion, plutôt positive, telle un éclat de rire ou la surprise. Elle peut être partielle, ne concernant que la nuque, le visage (incapacité à articuler les mots) ou les membres inférieurs par exemple, ou toucher l'ensemble des muscles striés. Dans sa forme mineure, elle peut entraîner un déverrouillage des

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
jacques.buxeraud@unilim.fr
(J. Buxeraud).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.011

Note

[1] Le système HLA (*Human Leucocytes Antigens*) est responsable de la présentation des antigènes aux lymphocytes T.

genoux, une sensation de faiblesse dans les jambes ou amener à faire lâcher un objet. La cataplexie peut accompagner les accès de sommeil. Dans tous les cas, le patient est pleinement conscient. Un épisode dure au plus quelques minutes et la fréquence de survenue est très variable, d'un seul au cours de l'existence à plusieurs par jour.

✦ **Les narcoleptiques ont également un sommeil de nuit perturbé,** c'est-à-dire assez fragmenté, et sont capables de s'endormir directement durant la phase de sommeil paradoxal. Des études ont aussi montré que les patients malades testés, comparés à des individus témoins, possèdent généralement un indice de masse corporelle (IMC) plus important et un métabolisme basal diminué [3]. Cela signifie que la dépense énergétique journalière au repos d'un narcoleptique est moindre.

Le diagnostic

La cataplexie est pathognomonique de la maladie, c'est-à-dire qu'elle n'est retrouvée dans aucune autre pathologie et que sa présence suffit à poser le diagnostic de narcolepsie-cataplexie. Des examens peuvent toutefois être nécessaires : la polysomnographie, pour visualiser la macrostructure du sommeil, et le test de maintien de l'éveil, pour évaluer la vigilance.

Une étiologie incomplètement élucidée

L'origine de la narcolepsie n'est pas encore complètement élucidée. La destruction des neurones à hypocrétine pourrait en être responsable. L'hypocrétine est un neurotransmetteur sécrété par des neurones de l'hypothalamus qui régule le comportement de veille active. La narcolepsie se définirait donc comme une maladie sporadique avec des facteurs de susceptibilité génétique importants. En effet, la présence d'un allèle spécifique, le typage HLA-DQB1*0602[1], favoriserait chez certains patients le mécanisme d'auto-immunité qui pourrait être responsable de la destruction neuronale. Bien qu'il reste encore de nombreuses pistes à explorer, l'hypothèse de l'origine auto-immune entraînant une neuro-dégénérescence paraît actuellement la plus probable. Il est nécessaire d'ajouter à cela une prédisposition génétique manifeste et l'influence de facteurs environnementaux déclenchants comme un stress important ou une infection.

L'hypersomnie idiopathique

L'hypersomnie idiopathique, dont la prévalence est plus faible que celle de la narcolepsie, n'a été véritablement individualisée que depuis peu.

Les signes cliniques

L'hypersomnie idiopathique affecte la veille et le sommeil. Deux formes sont identifiées qui ont pour caractéristique commune une somnolence diurne excessive. L'hypersomnie avec allongement du temps de sommeil est caractérisée par la difficulté qu'éprouvent les patients à se réveiller. La forme sans allongement présente des similitudes avec la narcolepsie sans cataplexie et soulève encore des questionnements.

✦ **Dans l'hypersomnie idiopathique sans allongement du temps de sommeil,** une somnolence diurne est plus ou moins présente. Certains individus ont l'impression de ne jamais se sentir totalement réveillés. Cette somnolence permanente peut engendrer des comportements automatiques. Les accès de sommeil durent plus longtemps que dans la narcolepsie (jusqu'à une heure) mais sont moins irrésistibles et ne sont pas régénérateurs d'éveil. Des hallucinations et une paralysie du sommeil sont retrouvées.

✦ **Dans l'hypersomnie idiopathique avec allongement du temps de sommeil,** le patient, qui ressent le même type de symptômes, peut dormir 10 à 12 heures sans interruption, jusqu'à 17 heures dans les formes majeures. Au réveil, il n'a pas le sentiment que son sommeil a été récupérateur alors que sa nuit a été calme. Il éprouve de grandes difficultés à émerger ; l'aide d'un proche est en général nécessaire. Le réveil est, en effet, associé à un phénomène appelé "l'ivresse du sommeil" qui se définit par une désorientation spatio-temporelle, une lenteur de la parole et de la pensée, ainsi que des troubles transitoires de la mémoire antérograde et rétrograde. Les patients décrivent un sentiment d'ébriété accompagné d'une confusion, de maux de tête, d'une lipothymie et d'une hypotension orthostatique. Ils se trouvent parfois dans l'incapacité d'interagir avec les stimuli extérieurs pendant plus d'une heure.

Le diagnostic

Avant de diagnostiquer une hypersomnie idiopathique, il convient d'exclure notamment un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), une hypersomnie consécutive à une manifestation virale comme la mononucléose ou un syndrome de fatigue chronique.

L'étiologie

Le terme idiopathique renvoie à une hypersomnie isolée et sans cause connue. Il n'a pas été recensé de modèle animal naturel, ce qui ne facilite pas la recherche sur les origines de la maladie. La pathologie ne semble pas avoir de lien avec le système à hypocrétine. D'après des études comparatives menées chez des patients hypersomniaques, le taux d'histamine est inférieur à celui des témoins, ce qui pourrait refléter le degré d'hypersomnolence [4]. L'étude des métabolites de monoamines soulève une autre

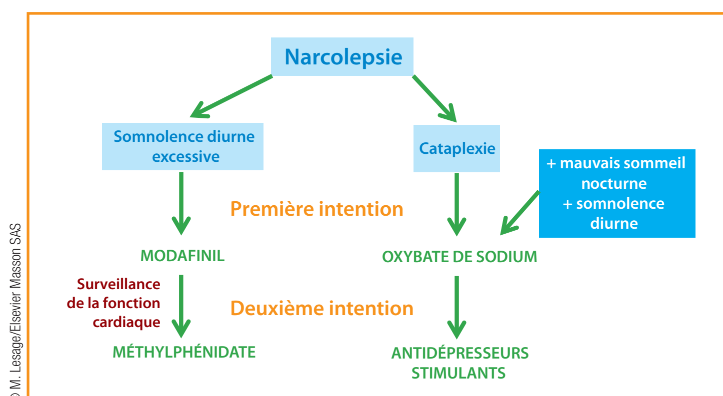


Figure 1. Narcolepsie : stratégie thérapeutique.

hypothèse : une possible réduction de sécrétion de noradrénaline.

La prise en charge

Le traitement de la narcolepsie et de l'hypersomnie idiopathique comprend un volet médicamenteux et un autre, comportemental.

Le traitement de la narcolepsie

Les traitements actuels ne permettent pas de guérir la narcolepsie, mais agissent sur la symptomatologie (*figure 1*) [1].

Les traitements éveillants

✦ **Le modafinil (Modiodal® 100 mg),** prescrit en première intention, est un sympathomimétique non-amphétaminique qui augmente les taux de catécholamines, notamment la dopamine, et stimule les fonctions cognitives. Il s'agit d'un médicament d'exception, destiné à l'adulte, avec prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes. Médicament de référence pour lutter contre la somnolence et les accès de sommeil irrésistibles, il est efficace chez 60 à 70 % des malades. La réponse semble dépendante du génotype de la catéchol-O-méthyltransférase.
Le modafinil s'utilise à la posologie maximale de 400 mg/jour en deux prises, une le matin et la deuxième à midi pour ne pas risquer de perturber le sommeil nocturne. La hausse de la vigilance est dose-dépendante. Certains effets indésirables peuvent survenir comme une irritabilité, une agressivité, des céphalées, une tachycardie et des arythmies. Une surveillance de la fonction cardiaque et psychique est nécessaire tout au long du traitement. Quelques rares cas graves d'éruption cutanée comme le syndrome de Stevens-Johnson ou d'hypersensibilité médicamenteuse (*DRESS syndrome* ou *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) ont été signalés, dont certains ont conduit au décès. En cas de suspicion de début de réaction dermatologique, il convient d'arrêter définitivement le médicament. Enfin, le modafinil entraîne l'induction du cytochrome P_{450} 3A4 et 3A5 (CYP3A4 et CYP3A5), ce qui diminue l'efficacité des contraceptifs stéroïdiens, d'où la nécessité d'utiliser simultanément des préservatifs ou une autre méthode de contraception. Ces précautions doivent être maintenues deux mois après l'arrêt du traitement.

✦ **Le méthylphénidate (Ritaline® 10 mg)** est très connu pour traiter l'hyperactivité chez l'enfant. La forme à 10 mg à libération immédiate est également indiquée dans la somnolence chez l'individu narcoleptique âgé de plus de six ans. Dérivé pseudo-amphétaminique, le méthylphénidate est un stupéfiant dont la prescription initiale hospitalière annuelle est réservée à certains spécialistes. Afin de permettre la prise en charge par l'Assurance maladie, le médecin doit inscrire sur l'ordonnance le nom de la pharmacie, choisie par le patient, qui sera chargée de la délivrance.
La posologie maximale est de 60 mg/jour en fractionnant les prises. Le méthylphénidate est formellement proscrit dans certaines situations, notamment en cas de glaucome à angle fermé, son action pouvant induire une mydriase transitoire, et d'hyperthyroïdie. Par ailleurs, des cas de mort subite ont été décrits, ce qui exclut du traitement toute personne présentant un trouble cardiovasculaire. Les antécédents de troubles psychiatriques sont aussi rédhibitoires en raison d'un risque d'aggravation. Enfin, ce médicament ne s'utilise pas avec les inhibiteurs irréversibles non-sélectifs de la monoamine oxydase (Imao), et ce jusqu'à 14 jours après leur arrêt, en raison de la possible survenue d'une poussée hypertensive. Le patient doit être surveillé pendant le traitement car une hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque peut être observée. Des symptômes psychotiques (hallucinations et illusions visuelles, tactiles, auditives) ou maniaques, ou encore de l'anxiété peuvent apparaître après administration de méthylphénidate aux doses usuelles, voire même un comportement hostile ou suicidaire.

Les traitements anticataplectiques

L'oxybate de sodium (Xyrem® 500 mg/mL), aussi appelé GHB (gamma-hydroxybutyrate), est un agoniste partiel du récepteur GABA-B, inhibiteur du système nerveux central (SNC). Indiqué dans le mauvais sommeil de nuit, la cataplexie et la somnolence diurne, ce médicament est un stupéfiant

requérant une prescription annuelle par un spécialiste en neurologie ou un médecin exerçant dans un centre du sommeil. Il ne peut être délivré que dans une pharmacie à usage intérieur (PUI).

La posologie maximale est de 9 g/jour en deux prises, c'est-à-dire deux à trois heures après le dîner, au moment du coucher, puis au cours de la nuit, deux à quatre heures après la première prise. Chaque dose doit être diluée dans 60 mL d'eau. L'oxybate de sodium peut provoquer une dépression respiratoire et du SNC, c'est pourquoi il est nécessaire de respecter les doses prescrites, de ne jamais l'associer avec des opiacés mais aussi d'éviter au maximum les benzodiazépines et la consommation d'alcool. En raison de sa teneur en sodium, les patients souffrant d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension artérielle (HTA) doivent s'astreindre à un régime hyposodé. Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, des vertiges, une dyspnée, une confusion et de l'énurésie.

Les traitements antidépresseurs

L'emploi des antidépresseurs dans la cataplexie étant mineur, les laboratoires ne sont pas enclins à lancer des essais cliniques randomisés *versus* placebo. C'est pourquoi ces médicaments sont utilisés dans ce cadre hors autorisation de mise sur le marché (AMM), sur la base d'un consensus de spécialistes.

La première utilisation des tricycliques dans la cataplexie a débuté en 1960 avec la clomipramine qui reste la molécule la plus utilisée dans cette catégorie. Les tricycliques inhibent la recapture des monoamines de façon peu spécifique. Le mécanisme d'action implique un effet anticholinergique ainsi qu'une inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Les doses actives sont généralement situées entre 25 et 75 mg/jour. Cependant, le traitement doit systématiquement être instauré aux doses de 10 à 20 mg, qui peuvent suffire et permettent de limiter les effets indésirables anticholinergiques. L'arrêt brutal peut entraîner un regain de cataplexie. Une tolérance au médicament peut aussi se développer.

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont plus spécifiques que les tricycliques (TCA) concernant le récepteur à la sérotonine. Ils nécessitent des doses plus élevées pour un effet moins prononcé, mais les effets indésirables sont moindres (nausées, vomissements, troubles de la sexualité). La fluoxétine est utilisée à des doses allant de 20 à 60 mg/jour.

Du côté des patients : le vécu de la maladie

À l'école, d'un enfant qui n'a pas encore été diagnostiqué atteint d'une hypersomnie, il peut être pensé qu'il est paresseux, privé de sommeil ou qu'il présente un trouble de l'attention. L'élève risque d'avoir des performances scolaires médiocres et se sentir jugé et incompris. La prise en charge, même si elle n'est pas miraculeuse, l'aidera au quotidien. Plus elle est débutée tardivement, plus il est difficile d'enrayer la mécanique de l'échec scolaire.

Certaines activités doivent être évitées par les malades en raison du risque imprévisible d'apparition d'accès de sommeil ou de cataplexie. C'est le cas de la conduite. Cependant, la prise d'un traitement stimulant, qui diminue significativement les symptômes, permet d'accéder à un permis temporaire sous réserve que le test de maintien de l'éveil soit concluant.

Il est important que l'entourage comprenne et accepte l'impact engendré par l'hypersomnie car elle peut affecter l'image du malade et interférer dans ses relations, notamment intimes et amoureuses.

Arriver en retard au travail ou s'endormir au milieu d'une réunion ne facilitent pas l'insertion professionnelle. La maladie peut nécessiter des aménagements de poste comme la mise en place d'un temps partiel ou la reconnaissance d'une invalidité.

Le traitement de l'hypersomnie idiopathique

✦ **Depuis 2011, le modafinil ne possède plus l'indication pour le traitement de l'hypersomnie idiopathique** en raison de signalements d'effets indésirables graves. L'Agence européenne du médicament (*European Medicines Agency* [EMA]) a réévalué son rapport bénéfice-risque et restreint son utilisation à la narcolepsie seule. Le risque de développer des effets indésirables à type de réactions cutanées, d'hypersensibilité et de troubles neuropsychiatriques a été jugé supérieur aux preuves d'une efficacité cliniquement démontrée, le problème étant, qu'en effet, aucune étude randomisée en double aveugle n'a été réalisée. Cependant, en l'absence d'autres médicaments possédant l'indication dans l'hypersomnie idiopathique, les centres de références labellisés "hypersomnies, maladies rares" ont la possibilité de prescrire le modafinil hors AMM à la condition qu'un bilan cardiaque préalable soit réalisé *(figure 2)*.

✦ **Le méthylphénidate,** un autre stimulant de l'éveil, est également utilisé hors AMM. Le traitement est le même quelle que soit la forme d'hypersomnie. Il agit peu sur les difficultés de réveil du matin.

✦ **Les antidépresseurs stimulants** comme les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) peuvent également apporter un bénéfice.

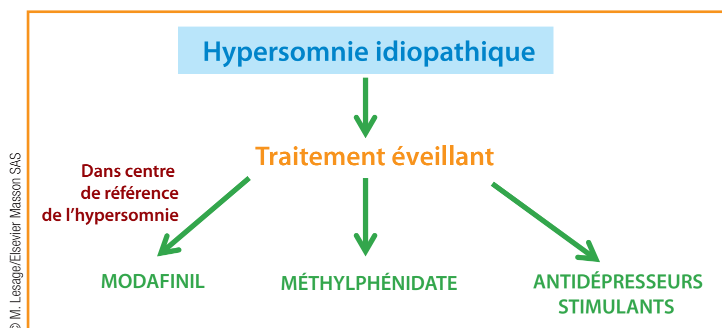


Figure 2. Hypersomnie idiopathique : stratégie thérapeutique.

Le suivi et l'évaluation de l'efficacité du traitement

Les patients atteints d'hypersomnie ou de narcolepsie doivent consulter au moins une fois par an leur spécialiste ou se rendre dans un centre du sommeil.

Un premier contrôle se fait au bout de trois mois après l'instauration du traitement.

Un test de maintien de l'éveil, avec prise du médicament éveillant utilisé, peut être pratiqué pour évaluer l'efficacité du traitement visant à atténuer la somnolence et à augmenter la vigilance. Le suivi permet aussi de prendre en compte le retentissement psychologique et social de la maladie.

Les mesures comportementales

✦ **Dans la narcolepsie,** il est recommandé d'effectuer des siestes au cours de la journée. En effet, celles-ci sont restauratrices de vigilance et de concentration pendant quelques heures. Elles ne doivent cependant pas excéder 20 minutes, temps au-delà duquel le patient éprouvera des difficultés à “refaire surface”.

✦ **Dans l'hypersomnie idiopathique,** les siestes sont déconseillées puisqu'elles ne sont pas récupératrices. Il a été suggéré aux malades de se saturer en sommeil durant les fins de semaine, mais aucune étude ne vient prouver l'efficacité de cette méthode.

À l'officine

Le pharmacien doit tout d'abord être vigilant afin d'éviter que des médicaments éveillants soient utilisés par des sujets bien portants désirant augmenter leurs performances. Les étudiants voulant booster leur capacité de travail y ont parfois recours.

Il se doit, par ailleurs, d'accompagner le patient, d'être à l'écoute du retentissement psychologique et social de la maladie, les traitements n'étant pas anodins et pouvant entraîner beaucoup d'effets indésirables au regard du bénéfice apporté. Ainsi, il doit rappeler au malade et à son entourage les dangers potentiels et s'assurer du bon usage du médicament. Tout symptôme cardiovasculaire ou neuropsychique sous traitement éveillant doit amener à orienter immédiatement le patient chez le médecin. En cas d'insomnie, il convient de vérifier tout d'abord si les médicaments sont pris aux horaires adéquats. Enfin, il est important de rappeler au malade qu'il doit préciser les traitements qu'il suit avant toute opération.

Une patiente sous Xyrem®

Mlle X., 22 ans, a été diagnostiquée narcoleptique et prend de l'oxybate de sodium (Xyrem®) depuis 2008. Depuis lors, elle ne subit plus de cataplexie ni d'hallucinations la nuit. Elle a tout de même besoin de deux siestes dans la journée, et d'une autre avant de prendre le volant. Elle raconte avoir perdu près de dix kilos au début de son traitement et avoir connu des périodes d'anorexie mais elle est bien stabilisée actuellement. Elle prend une première dose vers 22 h 50 et la deuxième vers 2 h 50, ce qui lui permet de dormir jusque vers 6 heures du matin.

Le Xyrem® pourrait être associé au modafinil, ce qui entraînerait une action synergique sur les accès de sommeil.

Au comptoir, il convient d'être très prudent lors de la délivrance d'opiacés et de benzodiazépines, ceux-ci majorant l'effet dépresseur respiratoire.

Une patiente sous Ritaline®

Une jeune fille de 18 ans est diagnostiquée narcoleptique suite à des examens réalisés consécutivement à l'apparition d'une fatigue brutale, d'inattentions et d'oublis en classe. Elle prend depuis plusieurs mois une contraception orale minidosée, traitement qui lui convient bien.

Le neurologue a décidé de lui prescrire du méthylphénidate (Ritaline®) en augmentant progressivement les doses. Elle est stabilisée à la dose de 40 mg/jour en deux prises, un suivi mensuel chez son médecin traitant étant nécessaire. Le choix de ce traitement a permis à la jeune patiente de conserver son mode de contraception sans inquiétude.

Le pharmacien doit vérifier qu'il existe bien une prescription initiale hospitalière et rappeler à la patiente qu'elle doit venir dans un délai de trois jours suivant la prescription pour obtenir la totalité de son traitement. Enfin, lors de la délivrance, il doit s'enquérir de la bonne tolérance du traitement ainsi que du moral de la jeune femme.

Références

[1] Lesage M. Narcolepsie, hypersomnie idiopathique : physiopathologie et traitements. [Thèse d'exercice]. Limoges: Faculté de pharmacie, Université de Limoges; 2016.

[2] Sacks O. Narcolepsie et démons de la nuit. *In:* L'odeur du si bémol : l'univers des hallucinations. Paris: Le Seuil; 2014.

[3] Donjacour C, Aziz NA, Overeem S et al. Glucose and Fat Metabolism in Narcolepsy and the Effect of Sodium Oxybate: A Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamp Study. Sleep. 2014;37(4):795-801.

[4] Vernet C. Caractérisations des hypersomnies centrales chez l'homme : approche clinique et électrophysiologique. [Thèse de doctorat]. Paris: Neurosciences; Paris 6: 2010.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

L'accompagnement nutritionnel d'un patient présentant une lithiase urinaire

Caroline BATTU
Docteur en pharmacie

76 rue Victor-Gelu,
83000 Toulon, France

Bien que les facteurs nutritionnels n'expliquent pas à eux seuls la survenue des lithiases urinaires, ils constituent un élément décisif en ce qui concerne la formation des calculs, notamment en cas de prédisposition. Le suivi de règles hygiéno-diététiques ainsi que la modification de certaines habitudes alimentaires permettent de prévenir et de limiter le risque de récidive de la pathologie lithiasique urinaire.

Mots clés - calcium ; calcul rénal ; eau ; lithiase urinaire ; oxalate ; protéine ; recommandation nutritionnelle ; sel

La lithiase urinaire est une pathologie fréquente et récidivante pouvant évoluer silencieusement pendant de nombreuses années ou, en revanche, imposer un traitement en urgence [1]. En France, sa prévalence dans la population générale est estimée à 10 % [1]. Elle touche en moyenne 5 % des femmes et 10 % des hommes, avec un risque de récidive, dans les cinq ans, estimé à plus de 50 % [2,3].

Les principaux enjeux

Les règles hygiéno-diététiques, une modification des habitudes alimentaires, un "réajustement" de l'alimentation et une diurèse de plus de deux litres par jour sont fondamentaux pour prévenir et limiter le risque de récidive lithiasique [1,3].

Mieux comprendre la lithiase urinaire

✦ **Également appelée "pierres aux reins", la lithiase urinaire** est caractérisée par la formation d'un ou plusieurs calculs dans les reins ou les voies urinaires [2].

✦ **Les calculs correspondent à des amas compacts d'une ou plusieurs substances cristallisées [2].** Une concentration excessive dans les urines de ces composés peu solubles entraîne leur précipitation en cristaux, lesquels s'agrègent pour former un calcul [2].

✦ **Plusieurs types de calculs existent ;** ils diffèrent selon leur composition chimique. Les calculs calciques représentent la majorité des pathologies lithiasiques en France et englobent notamment les calculs à base d'oxalate de calcium (75 %) et de phosphate de calcium. Les calculs d'acide urique sont communs alors que les calculs de phosphate ammoniaco-magnésien (struvite) sont moins fréquents. Les calculs de cystine sont plus rares [2]. Il est essentiel de connaître la composition d'un calcul car le traitement ainsi que le risque de récidive et la prise en charge à long terme en dépendent [1].

✦ **Les calculs rénaux peuvent mesurer de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre.** Ils peuvent être asymptomatiques et s'éliminer spontanément en passant à travers le système urinaire. Cependant, le mode de révélation le plus fréquent de la lithiase urinaire est la crise de colique néphrétique s'accompagnant de douleurs intenses et pouvant même engager le pronostic vital [1].

✦ **Plusieurs facteurs de risque lithogènes sont identifiés,** dont des facteurs alimentaires, familiaux et médicamenteux, une infection urinaire ou encore des anomalies anatomiques ou de pH [1].

✦ **Bien que les facteurs nutritionnels n'expliquent pas à eux seuls la survenue des lithiases,** l'alimentation représente un élément décisif en ce qui concerne la formation des calculs calciques et d'acide urique, notamment en cas de prédisposition [4]. Les risques de lithiases et particulièrement de lithiase oxalocalcique, prédominante [5], sont accrus par certaines habitudes alimentaires, à savoir :
- un déficit d'apports liquidiens à l'origine d'une diurèse insuffisante ;
- une élévation de la consommation de produits laitiers, de protéines d'origine animale, de sel, d'aliments riches en oxalates, en purines et en sucres rapides ;
- une diminution de la consommation de fibres alimentaires, de légumes et de fruits [1].

La prise en charge nutritionnelle

Des déséquilibres ou des excès alimentaires et, plus encore, le défaut de boissons jouent un rôle essentiel dans la pathologie lithiasique urinaire [5]. L'alimentation doit être variée, équilibrée et fractionnée. Certaines habitudes doivent être modifiées et quelques règles simples doivent être mises en place au quotidien, respectées et suivies afin de réduire le risque de récidive. En outre,

Adresse e-mail :
caroline.battu@orange.fr
(C. Battu).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.012

Tableau 1. Quelques aliments à recommander et à déconseiller [3-6].

Aliments à privilégier	Aliments à limiter	Aliments à proscrire
Boissons : 2 L de boissons au minimum par jour (eau du robinet, eaux minérales, boissons non sucrées) répartis sur la journée, au coucher et durant la nuit + deux verres de jus d'orange	Les aliments riches en protéines d'origine animale (viandes, poissons,œufs) : une fois par jour, sans dépasser 150 g	L'ajout de sel à table (privilégier les épices et les herbes aromatiques)
Calcium : 800 à 1 000 mg de calcium par jour, soit deux à trois portions de produits laitiers à adapter selon la teneur en calcium de l'eau consommée	Les aliments salés : potages/soupes industrielles en brique ou déshydratés, charcuteries, viandes ou poissons fumés, crustacés, biscuits apéritifs, chips, cacahuètes, quiches, pizzas, nems, certains fromages comme ceux à pâte dure type emmental, bleus, fromages à tartiner, moutarde, cornichons, cubes culinaires, câpres, olives noires, sauces prêtes à l'emploi, pain, conserves, plats cuisinés industriels (surgelés, traiteur...), eaux minérales les plus salées	Les sucreries : sucreries, bonbons, pâtisseries, sodas
Les fruits et les légumes pour leur richesse en fibres (excepté ceux à éviter)	Les aliments riches en oxalates : cacao, chocolat, fruits oléagineux, bettes, épinards, oseille, asperges, betteraves, rhubarbe, figues, thé, bières	
	Les aliments riches en acide urique : charcuterie, abats, gibiers, certains poissons (hareng, thon, truite, sardines à l'huile, anchois...), crustacés, coquillages	

Liste non exhaustive.

il est conseillé de maintenir une activité physique régulière.

Des boissons en quantité suffisante et adaptées aux apports calciques

✦ **Des apports hydriques suffisants permettent de diluer les urines,** de les amener au-dessous du seuil de cristallisation des sels calciques, donc de prévenir le risque de formation des calculs ou de récidives de lithiases urinaires [5,6]. Quelques règles simples associées à une connaissance minimale des différentes eaux de boisson (minérales, de source et du robinet) permettent d'apporter des conseils adaptés à chaque patient [5].

✦ **En pratique,** il est recommandé de :

- boire au minimum deux litres par jour (à adapter en cas de forte transpiration, d'effort physique important, de fièvre, de diarrhées et de vomissements) de manière à ce que la quantité d'urine soit suffisante (au moins deux litres) ;
- répartir régulièrement les boissons tout au long de la journée, y compris le soir au moment du coucher (afin d'éviter la cristallisation et la formation de calculs en raison de l'importante concentration des urines nocturnes) et à l'occasion d'un éventuel lever nocturne.

✦ **Avant tout, c'est la quantité de boisson qui doit être privilégiée** par rapport à la qualité. Ainsi, d'un point de vue général, toutes les eaux conviennent, que ce soit celle du robinet, les eaux minérales ou de source. De même, tous les liquides sont autorisés même si la consommation de quelques boissons telles que l'infusion de menthe, le thé trop fort (riche en acide oxalique), la bière, le lait ou encore les boissons salées, sucrées, contenant de la caféine et de l'alcool doit être modérée. Une eau minérale riche en bicarbonates et le jus d'agrumes préviennent la genèse des calculs [4]. Deux verres de jus d'orange pressée peuvent donc être conseillés [6] *(tableau 1)*.

✦ **Le choix des eaux de boisson doit être personnalisé et adapté** en tenant compte de leur teneur en calcium et de la quantité de produits laitiers consommés.

Une alimentation variée, équilibrée, fractionnée et adaptée

Une consommation excessive de calcium, de sel, de sucres, de protéines d'origine animale et d'aliments riches en acides oxalique et urique contribue à la formation des calculs [6]. L'alimentation doit être variée, équilibrée, bien répartie sur la journée et adaptée aux besoins de chaque patient.

Veiller à des apports suffisants et satisfaisants en calcium

Très souvent consommé en quantité inadéquate, voire même banni à tort par certains patients lithiasiques, le calcium est essentiel pour les os, les muscles et les nerfs. Ses apports ne doivent être ni insuffisants ni excessifs.

✦ **Chez les patients atteints de lithiase calcique,** les apports journaliers optimaux en calcium doivent être compris entre 800 mg et 1 g [3,5,6]. Les produits laitiers et les eaux de boisson constituent les principales sources de calcium alimentaire [5,6]. La viande, les fruits et les légumes, pauvres en calcium, en apportent approximativement 200 mg par jour [5].

✦ **En pratique,** il est conseillé de consommer quotidiennement deux à trois portions de produits laitiers, à adapter selon la quantité de calcium engendrée par l'apport hydrique, tout en tenant compte des habitudes et des goûts de chaque patient.

En effet, la teneur en calcium est très variable selon les eaux et les produits laitiers (*tableaux 2 et 3*). Aussi, il est nécessaire de bien expliquer qu'il est important de vérifier les étiquettes et de réaliser quelques calculs simples afin que l'apport calcique soit adapté.
Par exemple, une eau pauvre en calcium devra être recommandée à un amateur de fromages et, à l'inverse, une eau riche en calcium sera conseillée à une personne n'aimant pas les produits laitiers afin d'assurer un apport calcique suffisant.
Si le patient consomme environ 800 mg de calcium sous forme de produits laitiers, il devra boire deux litres d'eau pauvre en calcium (moins de 20 mg/L). En revanche, si sa consommation de produits laitiers est limitée, il devra boire deux litres d'eau riche en calcium (plus de 400 mg/L) [6].
Il faut noter qu'à l'inverse du calcium consommé pendant les repas, la prise de suppléments calciques en dehors des repas augmente le risque de lithiase [5].

Limiter la consommation quotidienne de sel

✦ **L'excès de sel alimentaire favorise l'excrétion de sodium et de calcium dans les urines** et influence directement la synthèse de cristaux calciques [4-6].
✦ **En pratique,** il est conseillé de :
- limiter la consommation d'aliments et de repas trop salés (charcuterie, plats cuisinés tout prêts, restauration rapide) *(tableau 1)* ;
- prendre l'habitude de ne jamais resaler les aliments à table ;
- vérifier sur l'étiquetage la quantité de sel pour choisir les eaux minérales et les aliments les moins salés. Sur les étiquettes, la teneur en sel est souvent exprimée en sodium et nécessite d'être multipliée par 2,54 pour connaître l'équivalent en sel (chlorure de sodium) car 1 g de sel équivaut à 400 mg de sodium.

Tableau 2. **Teneur en calcium en mg par litre d'eau[1].**

Nature de l'eau	Eau	Teneur en calcium en mg/litre
Eau minérale non gazeuse	Hépar®	555
	Contrex®	467
	Évian®	78
	Volvic®	10
	Vittel®	202
Eau minérale gazeuse	Quézac®	252
	Badoit®	200
	San Pellegrino®	208
	Perrier®	147

[1]Liste non exhaustive. La liste complète est disponible sur www.aquamania.net/recherchelisteau.php3. La teneur exacte en calcium est celle figurant sur l'étiquette. En ce qui concerne l'eau de ville, il est conseillé de se renseigner auprès de la mairie.

Limiter la consommation de protéines d'origine animale

✦ **Une alimentation trop riche en protéines d'origine animale** (viandes, poissons, œufs) augmente l'incidence de la lithiase urinaire calcique. Plus l'apport protidique est important, plus la calciurie est élevée [5].
✦ **En pratique,** il est recommandé de ne pas consommer plus d'une portion, soit 150 g, de viande ou de poisson par jour et donc, par simplicité, de ne prendre qu'un repas quotidien contenant des protéines d'origine animale [6].

Modérer la consommation d'aliments riches en acide oxalique en cas de calculs oxaliques notamment

✦ **Les aliments riches en acide oxalique (oxalate) doivent être consommés avec modération.** Il s'agit principalement : du cacao et du chocolat ; des fruits oléagineux tels que les cacahuètes, les noix, les noisettes, les amandes ; du thé ; de la bière ; de certains légumes et fruits tels que les betteraves, la rhubarbe, les figues, les bettes, les asperges, les épinards, l'oseille, les fruits à baies rouges [4,6] *(tableau 1).*
✦ **Il est déconseillé de consommer de grande quantité de vitamine C (comprimés de 500 mg à 1 g) [6].** En effet, cette vitamine peut augmenter l'oxalurie dans l'organisme.

Limiter les aliments favorisant une hyperuricurie

✦ **Un excès d'acide urique dans les urines** (hyperuricurie) constitue un facteur de risque métabolique d'une lithiase calcique [5].
✦ **En pratique,** il est recommandé de limiter la consommation d'aliments apportant de l'acide urique tels que

Tableau 3. **Teneur en calcium en mg pour 100 grammes d'aliments[1].**

Pour 100 g de produits laitiers	Teneur en calcium en mg
Lait (écrémé, demi-écrémé ou entier)	120
Yaourt blanc	140
Fromage blanc	111
Emmental	1 197
Cantal	800
Bleu au lait de vache, Roquefort	600
Camembert	400
Fromage fondu	182
Sainte-Maure de Touraine (chèvre)	145
Crème fraîche	73
Beurre	15

[1]Liste non exhaustive. La liste complète peut être consultée sur le site du Centre national interprofessionnel de l'économie laitière : www.produits-laitiers.com/tous-les-produits-laitiers-apportent-du-calcium/ La teneur exacte en calcium est celle figurant sur l'étiquette.



Le choix des aliments ainsi qu'un apport hydrique adapté tiennent une place essentielle pour prévenir les récidives lithiasiques urinaires.

la charcuterie, les abats (ris de veau, foie, rognons, cervelle…), le gibier, certains poissons (anchois, sardines à l'huile, truite, saumon, thon, hareng…) et les fruits de mer [6] *(tableau 1)*. En cas de calculs d'acide urique, une eau alcaline riche en bicarbonates pourra être conseillée sur avis médical [6].

Consommer régulièrement des légumes et des fruits

✦ **Les légumes et les fruits sont riches en citrate** (petit acide organique issu du métabolisme du glucose) qui, dans les urines, est un inhibiteur majeur de la formation et de l'agrégation des cristaux d'oxalate de calcium. Or, une hypocitraturie favorise le risque de formation de calculs d'oxalate de calcium. Les composants nutritionnels contribuant à l'hypocitraturie sont une consommation excessive de sel et de protéines (carnées) ainsi qu'une faible consommation de fruits et de légumes [5]. Les fruits et les légumes, les agrumes notamment, augmentent la concentration de citrate urinaire, ce qui inhibe la formation de cristaux [4]. Aussi, en cas de lithiase oxalocalcique, deux verres de jus d'agrumes pressés sont conseillés [5,6] *(tableau 1)*.

✦ **Il n'en reste pas moins qu'il est déconseillé de favoriser un régime végétarien,** pouvant être pourvoyeur d'une consommation excessive d'acide oxalique. En revanche, des journées végétariennes occasionnelles ne sont pas contre-indiquées [4].

Consommer avec modération les sucres rapides

Une importante consommation de produits sucrés tels que les gâteaux, les bonbons ou les sodas est associée à un risque accru de lithiase urinaire. En effet, elle entraîne une hyperinsulinémie responsable, entre autres, d'une augmentation de l'excrétion du calcium (d'où une hypercalciurie) [3] *(tableau 1)*.

Accompagner le patient lithiasique

✦ **Les patients lithiasiques "récidivants" rencontrent souvent des difficultés au niveau de l'observance nutritionnelle.** Les habitudes alimentaires sont parfois difficiles à modifier. Ils ont besoin d'être accompagnés dans le temps, encouragés et motivés afin que les recommandations nutritionnelles deviennent des règles d'hygiène de vie quotidienne [7].

✦ **Le pharmacien, au carrefour des professionnels de santé et proche des patients,** occupe une place privilégiée. Il est présent pour écouter les patients et repérer d'éventuelles erreurs inhérentes aux besoins nutritionnels, à la répartition des repas sur la journée, etc. Il doit être considéré comme le relais de l'information initiée par le médecin et la diététicienne au patient dans le cadre de sa pathologie lithiasique urinaire. Il peut lui réexpliquer les bénéfices d'une alimentation adaptée permettant d'éviter une récidive, lui rappeler quels sont les aliments lithogènes, riches en protéines, en sel, en oxalates, en purines, sans oublier les équivalences afin qu'il puisse varier son alimentation. Il peut enfin lui apprendre à lire les étiquettes des bouteilles d'eau et des aliments afin d'adapter ses apports calciques selon les boissons consommées. De la compréhensibilité de l'information délivrée dépendront en grande partie l'acceptation, l'observance et l'efficacité de la prise en charge nutritionnelle.

Conclusion

La prise en charge nutritionnelle, le choix des aliments ainsi qu'un apport hydrique suffisant et adapté tiennent une place essentielle pour prévenir les récidives lithiasiques urinaires. Les principes nutritionnels à suivre reposent sur : un apport hydrique d'au moins deux litres par 24 heures ; une alimentation variée, équilibrée, fractionnée et adaptée à chaque patient ; une attention particulière aux nutriments lithogènes. Il ne faut pas oublier que la prévention de la lithiase rénale assortie de recommandations nutritionnelles est la meilleure arme contre la récidive.

Une prise en charge multidisciplinaire précoce impliquant le pharmacien d'officine et son équipe est fondamentale pour détecter des erreurs nutritionnelles, orienter vers des diététiciens spécialisés afin d'apporter des solutions adaptées à chaque situation et motiver les patients à suivre les règles hygiéno-diététiques.

Références

[1] Champy C, Traxer O, Mozer P. Lithiase urinaire. Chapitre XV. Item 262. UE 8. http://urofrance.org/congres-et-formations/formation-initiale/referentiel-du-college/lithiase-urinaire.html

[2] Collège universitaire des enseignants de néphrologie. Lithiase urinaire. Chapitre 22. http://cuen.fr/umvf/IMG/pdf/22_chapitre_nephrologie_6e_edition.pdf

[3] Pineau S, Amar É, Naud A, Provenzano É. Le régime alimentaire dans le cadre de pathologies chroniques. Act Pharm. 2012;51(28):8-21.

[4] Société suisse de nutrition. Alimentation et calculs rénaux (calculs calciques et calculs d'acide urique). Feuille d'info Alimentation et calculs rénaux. Novembre 2011. www.sge-ssn.ch/media/feuille_d_info_alimentation_et_calculs_renaux_2011.pdf

[5] Traxer O, Lechevallier E, Saussine C et al. Diététique et lithiase rénale. Le rôle de l'urologue. Prog Urol. 2008;18(12):857-62.

[6] Association française d'urologie. Règles diététiques et calculs urinaires. http://urofrance.org/fileadmin/documents/data/FI/2010/FI-2010-00040001-5/TEXF-FI-2010-00040001-5.PDF

[7] Association française d'urologie. Lithiases et diététique. http://urofrance.org/fileadmin/medias/fmc/2011-12-01_traitement-medical-lithiase/notes/16_Lithiase-et-dietetique.pdf

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Huile essentielle de Citron

Annelise LOBSTEIN[a]
Professeur
de pharmacognosie
Françoise MARINIER[b,*]
Docteur en pharmacie,
formatrice en aromathérapie

[a] Laboratoire d'innovation thérapeutique (UMR 7200), Faculté de pharmacie de Strasbourg, 74 route du Rhin, CS 60024, 67401 Illkirch cedex, France
[b] 5 rue Aristide-Maillol, 87350 Panazol, France

L'huile essentielle de Citron, d'odeur très agréable et tonique, peut être recommandée en olfactothérapie, en diffusion comme par voie orale ou topique. Sa richesse en limonène explique ses nombreuses propriétés : antinauséeuse, digestive, anti-inflammatoire, antistress, voire antidépressive. Des études récentes suggèrent également un impact métabolique intéressant en cas de surcharge pondérale. Son mode d'obtention par expression à froid des péricarpes des fruits du citronnier impose la sélection de citrons de qualité biologique. Des risques de photosensibilisation existent en cas d'usage topique.

Mots clés - agrume ; aromathérapie ; *Citrus limon* ; huile essentielle ; limonène

Parmi toutes les huiles essentielles (HE), c'est celle de Citron qui fait l'objet de la plus grande production au niveau mondial, l'Espagne en étant le principal exportateur. Ses usages, tant en agro-alimentaire qu'en parfumerie, sont multiples. En aromathérapie, elle fait partie des HE incontournables dans le conseil pharmaceutique.

Caractéristiques

✦ **Autres appellations :** *Limonis aetheroleum,* Citrus lemon peel oil (INCI).

✦ **Organes producteurs :** zeste du fruit frais du *Citrus limon* (L.) BURM. f.

✦ **Rendement :** 1,2 à 1,5 %, ce qui correspond, pour un citron de taille moyenne (120 g), à environ 1,8 mL d'essence, soit 93 gouttes, les rendements étant meilleurs pour les fruits verts que ceux, jaunes, arrivés à maturité.

✦ **Caractères organoleptiques :** liquide jaune clair ou jaune-vert, d'odeur caractéristique, fraîche, agréable, fruitée et acidulée (famille olfactive des hespéridées).

✦ **Qualité pharmaceutique :** monographie Pharmacopée européenne 01/2008 : 0620.

✦ **Qualité alimentaire :** norme ISO NF T 75-335.

✦ **Usages bien établis et traditionnels :** monographie communautaire du *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC).

Plante d'origine

✦ **Le citronnier est un arbrisseau méditerranéen** de la famille des Rutacées, à feuilles luisantes persistantes, fleurs blanches odorantes et fruits oblongs mamelonnés à leur extrémité. Le genre *Citrus* regroupe tous les agrumes (oranges, cédrats, pamplemousses…).

✦ **Les fruits du citronnier sont généralement récoltés** de septembre à novembre, de décembre à mai, puis de juin à septembre. La récolte d'été est destinée à l'exportation des fruits à des fins alimentaires alors



© Fotolia.com/Lapass77

Le citronnier est un arbrisseau de la famille des Rutacées, à feuilles luisantes persistantes, fleurs blanches odorantes et fruits oblongs mamelonnés à leur extrémité.

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
marinier.francoise@wanadoo.fr
(F. Couic-Marinier).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.013

que la récolte d'hiver fournit l'industrie qui en prépare l'essence (ES).

✦ **L'ES est obtenue par expression à froid** de la couche externe du péricarpe (écorce) du fruit frais, un procédé qui permet d'éclater les poches sécrétrices schizolysigènes qui contiennent les composés aromatiques. Il est également possible de réaliser une scarification du fruit entier, puis son expression au moyen de cylindres ou de disques. Du fait de ce mode d'obtention particulier, il s'agit au sens strict d'une ES et non d'une HE, classiquement obtenue par distillation à la vapeur d'eau.

✦ **Les appellations commerciales d'HE de Citron** sont très répandues dans les ouvrages, y compris dans la monographie de la Pharmacopée européenne. Certains laboratoires profitent de cette subtilité sémantique pour commercialiser en pharmacie le produit de la distillation de zestes sous cette dénomination, avec les mêmes indications que l'ES de Citron, pourtant de composition non strictement identique.

✦ **D'autres techniques existent mais ne sont pas admises pour des usages pharmaceutique ou alimentaire :** écrasement du fruit entier suivi d'une centrifugation pour séparer le jus de l'ES, extraction à l'aide de solvants faiblement volatils ou encore distillation à la vapeur d'eau sous vide. Les produits aromatiques qui en résultent servent d'arômes, en savonnerie, en cosmétique ou encore en parfumerie de bas de gamme.

Composition chimique

✦ **La composition de l'ES de Citron varie** selon la variété de *Citrus* exprimée, la saisonnalité, l'origine géographique et le degré de maturité du fruit. Pour pouvoir prétendre à une qualité pharmaceutique et être utilisée en aromathérapie, l'ES de Citron doit contenir :

- 56 à 78 % de limonène ;
- 7 à 17 % de β-pinène ;
- 6 à 12 % de γ-terpinène ;
- 1 à 3 % de sabinène ;
- 0,5 à 2,3 % de géranial ;
- 0,3 à 1,5 % de néral ;
- 0,2 à 0,9 % d'acétate de néryle ;
- 0,1 à 0,8 % d'acétate de géranyle ;
- au maximum 0,6 % d'α-terpinéol et 0,5 % de β-caryophyllène.

Par analyse des composés volatils (85-90 % des constituants de l'ES) et de la fraction non volatile (qui renferme des hydrocarbures, des stérols, des acides gras, des cires, des caroténoïdes, des coumarines, des psoralènes et des flavonoïdes), il est aujourd'hui possible de tracer l'origine géographique de différents lots d'ES de Citron et la technique d'expression ayant permis leur obtention à une échelle industrielle.

L'ES de Citron est limpide à température ambiante mais peut devenir trouble à basse température. Elle est peu stable et s'oxyde rapidement au contact de l'air.

✦ **Il est fortement recommandé de faire appel à des citrons de qualité biologique** pour éviter la présence de produits phytosanitaires (pesticides) qui se concentrent dans le péricarpe du fruit et sont susceptibles de contaminer l'ES obtenue par expression mécanique des zestes.

✦ **Par distillation fractionnée, il est possible d'éliminer les hydrocarbures terpéniques** ne présentant pas de grand intérêt aromatique : l'HE de Citron déterpénée ainsi obtenue renferme jusqu'à 50 % de citrals (néral et géranial) et 25 % d'esters (exprimés en acétate de linalyle).

✦ **L'HE de Petit Grain Citron** est obtenue par distillation à la vapeur d'eau des feuilles du citronnier. Elle renferme des citrals et du limonène, mais son usage en aromathérapie est beaucoup moins répandu que celui de l'ES de Citron.

Propriétés et indications thérapeutiques

L'HE de Citron possède de nombreuses propriétés.

Sphères digestive et buccale

✦ **L'efficacité de l'HE de Citron en olfactothérapie** a été validée par une étude clinique contrôlée, en double aveugle et randomisée : l'inhalation d'ES de Citron entraîne une réduction significative des nausées et vomissements de la femme enceinte [1].

✦ **Ses propriétés gastro-protectrices** ont été démontrées *in vivo*. Elles seraient dues majoritairement au limonène qu'elle renferme et s'expliqueraient par une stimulation de la sécrétion de mucus et l'implication de *Heat-shock-protein*-70 (HSP-70) et de *Vasoactive intestinal peptide* (VIP) [2].

✦ **Son potentiel anticaries** a été étudié : l'ES de Citron inhibe la croissance et l'adhérence de la bactérie cariogène *Streptococcus mutans*, d'où l'intérêt de son incorporation dans des dentifrices [3].

✦ **Ses propriétés de régulateur hépatique** n'ont pas fait l'objet de publications. Cette ES est pourtant souvent ajoutée à des mélanges aromatiques dans le but de pallier une éventuelle hépatotoxicité de certaines HE, lors de traitements d'une durée supérieure à une semaine.

Système nerveux

Aucune étude clinique n'a été retrouvée dans la bibliographie scientifique, validant les effets "toniques" et "stimulants", "mettant de bonne humeur" de l'HE de Citron, pourtant cités dans plusieurs ouvrages

Références

[1] Yavari Kia P, Safajou F, Shahnazi M, Nazemiyeh H. The effect of lemon inhalation aromatherapy on nausea and vomiting of pregnancy: a double-blinded, randomized, controlled clinical trial. Iran Red Crescent Med J. 2014;16(3):e14360.

[2] Rozza AL, de Mello Moraes T, Kushima H et al. Gastroprotective mechanisms of *Citrus lemon* (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β-pinene: involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandine E2. Chem Biol Interact. 2011;189(1-2):82-9.

[3] Liu Y, Zhang X, Wang Y et al. Effect of Citrus lemon oil on growth and adherence of *Streptococcus mutans*. World J Microbiol Bio technol. 2013;29(7):1161-7.

[4] d'Alessio PA, Bisson JF, Béné MC. Anti-stress effects of d-limonene and its metabolite perillyl alcohol. Rejuvenation Res. 2014;17(2): 145-9.

[5] Komiya M, Takeuchi T, Harada E. Lemon oil vapor causes an antistress effect via modulating the 5-HT and DA activities in mice. Behav Brain Res. 2006;172(2):240-9.

[6] Nagai K, Niijima A, Horii Y et al. Olfactory stimulatory with grapefruit and lavender oils change autonomic nerve activity and physiological function. Auton Neurosc. 2014;185:29-35.

[7] Hao CW, Lai WS, Ho CT et al. Antidepressant-like effect of lemon essential oils is through a modulation in the levels of norepinephrine, dopamine and serotonin in mice: use of the tail suspension test. J Funct Foods. 2013;5(1):370-9.

[8] Oboh G, Olasehinde TA, Ademosun AO. Essential oil from Lemon peels inhibit key enzymes linked to neurodegenerative conditions and pro-oxidant induced lipid peroxidation. J Oleo Sci. 2014;63(4):373-81.

d'aromathérapie. De telles affirmations pourraient être liées à l'analogie citron-vitamine C.

✦ **Quelques études** *in vitro* et *in vivo* évoquent ses effets :

- **antistress** par olfaction d'ES de Citron chez la souris et selon un mécanisme impliquant la 5-hydroxytryptamine et la dopamine, et après administration orale chez le rat du principal constituant de l'ES de Citron, le D-limonène (10 mg/kg), puis mesure de paramètres physiologiques et comportementaux [3-6] ;
- **antidépresseur** (tests comportementaux) après administration orale chez la souris et observation d'une modulation des taux de noradrénaline, dopamine et sérotonine [7] ;
- **antidégénérescence** par réduction du stress oxydant à l'origine d'atteintes neuronales, inhibition de la peroxydation lipidique et inhibition *in vitro* des enzymes clés impliquées dans la dégénérescence neuronale (acétyl- et butyrylcholinestérase) [8].

✦ **Les effets induits *in vivo*** après olfaction de limonène et d'ES de pamplemousse, également très riche en limonène, ont été décrits récemment : augmentation de la lipolyse, de la thermogenèse, de la température corporelle et de la pression artérielle, et diminution de l'appétit. Des effets inverses ont été observés avec l'HE de Lavande et son principal constituant, le linalol. La validation de ces propriétés reste cependant à démontrer chez l'homme.

Sphère métabolique

Une étude récente met en exergue sur un modèle de souris obèses, suite à un régime hypergras, le potentiel de prévention et d'amélioration des troubles métaboliques du D-limonène [9]. En préventif comme en curatif, ce monoterpène est en effet capable de diminuer la taille des adipocytes, mais aussi de réduire la dyslipidémie et l'hyperglycémie, ce qui suggère que l'usage de l'ES de Citron pourrait être intéressant dans la prise en charge de personnes en surpoids [10].

Divers

✦ **Comme de nombreuses HE, celle de Citron est modérément antimicrobienne,** aussi bien active vis-à-vis de champignons (*Candida*, *Penicillium*) que de bactéries Gram - (*Acinetobacter*, *Aeromonas,* Escherichia, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella, Serratia*) et Gram + (*Bacillus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Listeria*, *Staphylococcus*), d'où son emploi en diffusion dans des mélanges assainissants [11].

✦ **Elle est également anti-inflammatoire** [11], grâce à sa richesse en limonène capable d'inhiber la production d'oxyde d'azote (NO) et de prostaglandine E_2 (PGE_2), et grâce à la libération de cytokines pro-inflammatoires : *tumor necrosis factor* α (TNFα), interleukine 1β (IL-1β et IL-6 (modèle cellulaire, macrophages). Cet effet a été confirmé *in vivo*, après administration orale (modèle de colite chez le rat) [12].



© Fotolia.com/Daniel Jedzura

Appliquer une goutte d'huile essentielle de Citron sur le poignet aide à lutter contre le mal des transports chez les jeunes enfants.

✦ **Aucune publication n'a cependant été trouvée sur son caractère fluidifiant circulatoire et vitaminique P** signalé dans certains ouvrages d'aromathérapie. Il s'agit probablement de raccourcis car, en raison de son mode d'obtention, l'ES de Citron ne renferme pas ou peu de citroflavonoïdes vasculoprotecteurs.

Principaux usages en aromathérapie

Voie orale

✦ **Digestion difficile, excès alimentaires, nausées avec spasmes** : placer deux gouttes sur un support neutre, à laisser fondre dans la bouche après le repas. L'HE de Menthe poivrée peut être associée dans un mélange 1:1. En cas de problèmes digestifs liés à une insuffisance biliaire, hépatique ou pancréatique et se manifestant par des spasmes, un mélange d'ES Citron + HE Basilic tropical + HE Menthe poivrée (une goutte de chaque, à diluer dans une cuillère à café d'huile végétale) peut être pris avant le repas, une à deux fois par jour, ou après un repas trop copieux ou indigeste.

✦ **Mal des transports** : prendre une goutte sur un support neutre avant le départ et durant le trajet en cas de malaise. Cet usage doit être réservé aux enfants âgés de plus de 6 ans. Chez les plus jeunes, il est possible d'appliquer une goutte en massage sur le poignet à inspirer profondément à chaque malaise.

Voie topique

✦ **Cellulite, capitons** : mélanger une à deux gouttes dans une noisette de crème à visée lipolytique avant de masser de manière circulaire les zones concernées au minimum une fois par jour. En traitement d'attaque, une huile de massage à base d'ES de Citron (50 gouttes), d'HE de Lemongrass (100 gouttes) et d'HE de Bois de cèdre (100 gouttes) diluées dans de l'huile de Macadamia ou d'Amande douce (50 mL) peut être préparée pour masser les zones à traiter deux fois par jour. Il convient d'éviter toute exposition au soleil dans les trois heures suivant l'application (risques de photosensiblisation).

Voie buccale

✦ **Mauvaise haleine, taches dentaires, prévention des caries** : ajouter une à deux gouttes d'ES pure au dentifrice, à associer si besoin avec une prise orale d'un mélange d'ES de Citron, HE de Menthe poivrée et HE de Basilic tropical (une goutte de chaque) avant les principaux repas.

✦ **Bouche sèche, blessures de la muqueuse buccale** : faire un gargarisme à base d'ES de Citron (une goutte) et d'huile d'Argousier (5 mL) diluées dans de l'huile d'Olive (25 mL), deux à trois fois par jour.

Olfaction

✦ **Nausées** (chimio-induites ou de la femme enceinte) : inhaler aussi souvent que nécessaire de l'ES de Citron. La prise orale chez la femme enceinte doit être évitée, excepté de manière ponctuelle : dans ce cas, il convient d'absorber une goutte d'ES de Citron sur un support neutre (ou un comprimé orodispersible de Cocculine®) le matin, avant le lever. Les patients suivant une chimiothérapie à effet émétisant peuvent prendre deux gouttes d'ES de Citron sur un support neutre dès l'apparition des nausées et au maximum trois fois par jour.

✦ **Fatigue après infection** : déposer une goutte d'ES de Citron et une goutte d'HE de Thym CT linalol sur un mouchoir à respirer ou à appliquer en massage sur le poignet, cinq jours sur sept (adapté aux enfants à partir de 2 ans).

Diffusion

✦ **Rafraîchissement de l'air ambiant** : diffuser quelques gouttes pures ou en association avec d'autres HE (Lemongrass, Verveine citronnée, Menthe poivrée, Thym CT linalol) dix minutes toutes les deux heures, en pensant à bien aérer la pièce.

Précautions d'emploi

L'application topique d'ES de *Citrus* (massage quotidien au niveau de la poitrine, durant quatre semaines) permet de retrouver le limonène au niveau plasmatique et n'induit visiblement aucune toxicité.

Des précautions d'usage doivent cependant être signalées par le pharmacien lors de la délivrance de cette ES.

Effets indésirables

✦ **L'exposition au soleil après une application topique peut provoquer une photosensibilisation** (érythèmes et œdèmes) en raison de la présence de traces de coumarines. Le pharmacien doit donc recommander d'éviter toute exposition solaire dans les trois heures qui suivent l'application. Ce principe de précaution est d'ailleurs valable pour toutes les ES d'agrumes, particulièrement l'ES de Bergamote, très riche en coumarines.

✦ **Les citrals ont un potentiel de sensibilisation** et les produits d'oxydation du limonène peuvent provoquer des allergies [13]. Ils font partie d'une liste de 26 composés dont l'usage dans les produits cosmétiques ne peut être autorisé qu'à condition de préciser sur l'étiquetage les éventuels risques encourus par le consommateur.

Ajouter une à deux gouttes d'essence pure de Citron au dentifrice prévient la mauvaise haleine, les taches dentaires et les caries

Interactions

L'ES de Citron améliore la pénétration topique de vitamines hydro- et liposolubles [14,15], ce qui représente un atout pour des formulations cosmétiques.

Cette propriété, liée au limonène, a été récemment mise à profit dans un dispositif de patch dans le but d'optimiser la disponibilité biologique transépidermique d'un actif pharmaceutique.

Références

[9] d'Alessio PA, Ostan R, Bisson JF et al. Oral administration of d-limonene controls inflammation in rat colitis and displays anti-inflammatory properties as diet supplementation in humans. Life Sci. 2013;92(24-26):1151-6.

[10] Jing L, Zhang Y, Fan S et al. Preventive and amelioration effects of Citrus D-limonene on dyslipidemia and hyperglycemia in mice with high-fat diet-induced obesity. Eur J Pharmacol. 2013;715(1-3):46-55.

[11] Hamdan D, Ashour ML, Mulyaningsih S et al. Chemical composition of the essential oils of variegated pink-fleshed lemon (*Citrus* x *limon* L. Burm.f.) and their anti-inflammatory and antimicrobial activities. Z Naturforsch C. 2013;68(7-8):275-84.

[12] Yoon WJ, Lee NH, Hyun CG. Limonene suppresses lipopolysaccharide-induced production of nitric oxide, prostaglandin E2 and pro-inflammatory cytokines in RAW 264.7 macrophages. J Olea Sci. 2010;59(8):415-21.

[13] Audrain H, Kenward C, Lovell CR et al. Allergy to oxidized limonene and linalool is frequent in the U.K. Br J Dermatol. 2014;171(2):292-7.

[14] Valgimigli L, Gabbanini S, Berlini E et al. Lemon (*Citrus limon* Burn. f.) essential oil enhances the trans-epidermal release of lipid- (A, E) and water- (B6, C) soluble vitamins from topical emulsions in reconstructed human epidermis. Int J Cosm Sci. 2012;34(4):347-56.

[15] Yang Z, Teng Y, Wang H, Hou H. Enhancement of skin permeation of bufalin by limonene via reservoir type transdermal patch: formulation design and biologiquepharmaceutical evaluation. Int J Pharmaceut. 2013;447(1-2):231-40.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Évaluez-vous !

Ce QCM vous permet de vérifier les connaissances acquises à la lecture du numéro *d'Actualités pharmaceutiques*.

Sébastien FAURE
Professeur des Universités

UFR santé, département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

1. Parmi les affirmations suivantes concernant l'ordonnance commentée, la(les)quelle(s) est (sont) exact(es) ?

A ☐ Le donépézil permet une prolongation de l'action de l'acétylcholine et un renforcement indirect des effets cholinergiques centraux
B ☐ Le ramipril est une molécule hydrophile, dont la prise idéale se fait le matin, au début du petit déjeuner, avec un verre d'eau ou de jus de fruits
C ☐ Le beurre contient de la vitamine D_3
D ☐ La consommation d'acide oxalique sous forme d'aliments comme la rhubarbe ou l'oseille peut, en présence de calcium, potentialiser la formation de cristaux d'oxalate de calcium responsables de calculs rénaux ou vésiculaires
E ☐ Les laxatifs stimulants (même sous forme de tisane) peuvent entraîner une augmentation de la kaliémie

2. Mme D. vient renouveler son ordonnance de Coversyl®, Stagid® et Inorial®, et profite de l'occasion pour évoquer sa toux sèche débutante. Parmi les cinq médicaments suivants, lesquels peuvent lui être conseillés ?

A ☐ Dinacode®
B ☐ Euphon®
C ☐ Toplexil®
D ☐ Tussidane®
E ☐ Vegetoserum®

3. M. J., 21 ans, se présente à la pharmacie et demande spontanément Euphon® sirop. Quelle doit être l'attitude du pharmacien ?

A ☐ Euphon® sirop est en vente libre, il peut donc lui être délivré
B ☐ Il convient de lui demander davantage de renseignements sur sa toux ; si l'indication semble adaptée, Euphon® sirop peut lui être délivré
C ☐ Il faut l'orienter vers un autre sirop antitussif non codéiné
D ☐ La demande paraissant suspecte, la délivrance doit être refusée

4. À partir de quel âge un sirop à base de codéine peut-il être conseillé ?

A ☐ 2 ans
B ☐ 30 mois
C ☐ 6 ans
D ☐ 12 ans
E ☐ 15 ans

5. Mme G. vient renouveler son ordonnance de Ganfort®. Elle demande également un antitussif efficace car sa toux persiste depuis trois jours. Quel sirop peut lui être conseillé ?

A ☐ Clarix Toux sèche®
B ☐ Hélicidine®
C ☐ Hexapneumine®
D ☐ Toplexil®
E ☐ Vicks Pectoral®

6. M. P. vient chercher une boîte de Novacetol®, seul médicament efficace contre ses fréquentes migraines. Il demande un flacon de Polery® sans sucre. Quelle attitude convient-il d'adopter ?

A ☐ Les deux médicaments peuvent être délivrés
B ☐ Ne peut être délivré que l'un des deux médicaments

7. M. D., 68 ans, se présente à l'officine pour une toux d'irritation qui apparaît notamment lorsqu'il s'allonge au coucher et après le déjeuner, lors de sa sieste. Que faut-il lui conseiller ?

A ☐ Toplexil®, car ce sirop est particulièrement indiqué sur les toux à prédominance nocturne
B ☐ Hélicidine®
C ☐ Vicks® Toux Sèche pastilles
D ☐ Il faut l'orienter vers son médecin traitant

8. Mme F. vient régulièrement à l'officine pour demander un fluidifiant bronchique, la carbocistéine. Au détour d'une question, elle explique que la toux est présente depuis trois semaines et qu'elle est fumeuse. Quelle est la bonne attitude ?

A ☐ Le sirop à base de carbocistéine est délivré
B ☐ Un autre sirop fluidifiant est conseillé
C ☐ Un protocole de sevrage tabagique est proposé
D ☐ Il faut orienter la patiente vers son médecin traitant

9. Mme T. vient renouveler son ordonnance de Kardegic®, Triatec®, Crestor® et Cardensiel®, traitement mis en place il y a un peu moins d'un an. Elle est fatiguée car depuis quelques mois, elle présente une toux sèche, ce qui fait penser à une origine médicamenteuse. Quel médicament peut être en cause ?

A ☐ Kardegic®
B ☐ Triatec®
C ☐ Crestor®
D ☐ Cardensiel®

10. Une femme, très pressée, se plaint d'une toux sèche. Elle veut quelque chose de pratique. Que peut-il lui être proposé ?

A ☐ Un flacon de sirop antitussif
B ☐ De l'homéopathie
C ☐ Vicks® Toux sèche pastilles
D ☐ De l'aromathérapie, c'est-à-dire deux gouttes d'huile essentielle de Cèdre de l'Atlas à diluer dans une huile végétale et à appliquer sur les avant-bras

Adresse e-mail :
sebastien.faure@univ-angers.fr
(S. Faure).

http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2016.10.014

11. Quels sirops sont à proscrire du fait de leur composition illogique ?

A ☐ Fluisedal®
B ☐ Néo-Codion®
C ☐ Pulmosérum®
D ☐ Rhinathiol Prométhazine®
E ☐ Thiopectol®

12. Parmi les propositions relatives aux compléments alimentaires lesquelles sont exactes ?

A ☐ Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires
B ☐ Ils représentent une source concentrée de macronutriments à valeur énergétique
C ☐ Ils peuvent renfermer des micronutriments comme les vitamines et les minéraux
D ☐ Les acides aminés et acides gras essentiels constituent des substances nutritionnelles pouvant entrer dans leur composition
E ☐ Les métabolites secondaires des plantes comme la quercétine et le resvératrol sont des substances à effets physiologiques

13. Concernant les produits à base de plantes, lesquelles de ces propositions sont vraies ?

A ☐ Les médicaments traditionnels à base de plantes ont une autorisation de mise sur le marché (AMM)
B ☐ Les compléments alimentaires à base de plantes font l'objet d'une déclaration
C ☐ Un complément alimentaire à base de plantes ne soigne pas
D ☐ Plusieurs centaines d'espèces végétales peuvent entrer dans la composition des compléments alimentaires
E ☐ La quasi-totalité des allégations relatives aux plantes dans les compléments alimentaires ne sont pas autorisées

14. Quelles sont les bonnes affirmations à propos de la xérose cutanée et des fissures lors d'un traitement anticancéreux ?

A ☐ La sécheresse cutanée siège préférentiellement au niveau du tronc et des membres
B ☐ La sècheresse cutanée ne siège jamais au niveau des muqueuses
C ☐ Les mesures préventives sont inefficaces
D ☐ Les mesures préventives sont essentielles
E ☐ La xérose et les fissures s'installent progressivement et s'amplifient avec le temps

15. Les bronchospasmes iatrogènes peuvent mettre en péril la vie du patient.

A ☐ Vrai
B ☐ Faux

16. Quels sont les signes cliniques de la narcolepsie ?

A ☐ Des accès de sommeil
B ☐ Une somnolence diurne
C ☐ Un état psychotique avec dépression
D ☐ Des hallucinations
E ☐ Une paralysie du sommeil

17. Quelles sont les bonnes affirmations à propos du modafinil (Modiodal®) utilisé dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie avec ou sans cataplexie ?

A ☐ Traitement stimulant de première intention
B ☐ Sympathomimétique amphétaminique augmentant les taux de catécholamines
C ☐ Médicament d'exception, réservé à l'adulte, avec prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes
D ☐ Se présente sous forme injectable
E ☐ Posologie maximale de 400 mg/jour en deux prises, le matin et à midi

18. Quelles sont les règles hygiéno-diététiques pour prévenir et limiter le risque de récidive lithiasique ?

A ☐ Modification et réajustement de certaines habitudes alimentaires
B ☐ Diurèse de plus de deux litres par jour
C ☐ Diurèse de 500 mL par jour
D ☐ Prise d'aspirine pour acidifier l'urine
E ☐ Prise de diurétiques de l'anse

19. Les calculs calciques représentent la majorité des pathologies lithiasiques en France.

A ☐ Vrai
B ☐ Faux

20. Quelles sont les bonnes affirmations à propos de l'huile essentielle de Citron ?

A ☐ Recommandée en olfactothérapie, en diffusion comme par voie orale ou topique
B ☐ Huile riche en limonène
C ☐ Action antalgique
D ☐ Action antistress
E ☐ Risques de photosensibilisation en cas d'usage topique

Réponses au QCM du n° 560

1A, B. Le jus de soja doit être évité en cas de prise de lévothyroxine qui doit être administrée à jeun le matin (15 minutes avant le petit déjeuner). Le kétoprofène doit être pris pendant les repas de manière à éviter au maximum les effets digestifs.

2D. La fumée de cigarette contient environ 4 000 substances différentes, dont 40 sont cancérigènes. Les quatre principaux composants sont : la nicotine, l'oxyde de carbone, les composés irritants et les goudrons.

3A. La nicotine atteint le cerveau entre 9 et 19 secondes, plus rapidement qu'après une injection intraveineuse. Le pic de nicotine est atteint en 20 à 30 minutes.

4A, C. Il est recommandé d'orienter le patient vers un spécialiste, notamment dans les cas suivants : échecs répétés, nécessité d'un accompagnement psychothérapeutique spécifique, polyaddictions, comorbidités psychiatriques, à la demande du patient.

5A, B, D. L'hypnose n'est pas validée par la Haute Autorité de santé (HAS) mais constitue une méthode complémentaire des autres thérapies.

6B. Certains professionnels utilisent l'équivalence suivante pour savoir à quel dosage débuter le traitement : 1 cigarette = 1 mg de nicotine. Par exemple, un patient fumant 20 cigarettes par jour recevra un patch de 20 mg/jour pour commencer.

7C, D. L'efficacité de la gomme est optimale lors de la mastication et non lors de la déglutition. Il faut donc préciser au patient de sucer lentement la gomme et non de la mâcher comme il le ferait avec un chewing-gum.

8D. Chaque pulvérisation permet de délivrer 1 mg de nicotine. Un flacon délivre 150 doses. Il est possible de prendre quatre pulvérisations maximales par heure, sans dépasser deux pulvérisations par prise, et 64 pulvérisations par tranche de 24 heures.

9A, B. La majoration de l'appétit et de l'anxiété évoque plutôt un sous-dosage de nicotine. Elle est souvent corrélée à l'envie de fumer.

10A, C, D. Chez la femme enceinte, les substituts nicotiniques ne sont pas contre-indiqués. La varénicline n'est actuellement pas recommandée, par manque de données. Des professionnels formés en tabacologie interviennent dans les services d'obstétrique.

11C. Le dosage maximal d'un e-liquide en France est de 20 mg/mL selon les recommandations de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

12A, C. Près d'un jeune sur deux déclare avoir déjà fait usage d'une cigarette électronique au cours de sa vie. Des bénéfices à court terme ont été notés tels qu'un bien-être physique et mental supérieur et une diminution de l'exposition à la fumée pour les non-fumeurs. La e-cigarette n'ayant pas de système de combustion, elle ne dégage pas les substances cancérigènes de la fumée de la cigarette telles que les goudrons ou le monoxyde de carbone.

13A, C, E. Le lupus érythémateux systémique fait partie des maladies auto-immunes. Il concerne majoritairement les femmes (neuf femmes pour un homme). Il débute surtout entre 15 et 45 ans, et peut affecter de nombreux organes et tissus (peau, reins, articulations, cœur, poumons, système nerveux...).

14A. Le traitement des poussées de lupus érythémateux disséminé dépend de leur gravité et des organes atteints. Il se base sur l'utilisation, seuls ou en association, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de corticoïdes et d'immunosuppresseurs.

15A, B, C, D. Le parodonte est constitué par l'ensemble des tissus de soutien dentaires. Il comprend l'os alvéolaire, le ligament alvéo-dentaire ou desmodonte, la gencive et le cément radiculaire.

16A. Une mauvaise hygiène bucco-dentaire est la première cause des maladies parodontales.

17B. La vente d'alcool en pharmacie officinale n'a jamais été interdite. C'est le fait de vendre de l'alcool de n'importe quelle façon qui l'est.

18A, C, D, E. Le pharmacien est soumis à une série d'obligations concernant l'utilisation de l'alcool à l'officine. L'alcool peut-être un médicament au sens de l'article L. 5111-1 du Code de la santé publique (CSP). Quiconque vendrait de l'alcool "médicament" serait coupable d'exercice illégal de la pharmacie. Seuls les alcools utilisés à des fins thérapeutiques sont des médicaments.

19A, D, E. Les antalgiques sont contre-indiqués durant toute la grossesse, à l'exception du paracétamol. La kinésithérapie n'est pas envisageable pendant la grossesse, mais des massages antalgiques et des exercices posturaux peuvent être bénéfiques. Une ceinture lombaire peut être utile. Le repos en phase aiguë est conseillé.

20A. La lombarthrose est une arthrose lombaire avec dégénérescence du disque et du cartilage des articulations situées entre les vertèbres lombaires induisant des déformations et des douleurs.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.